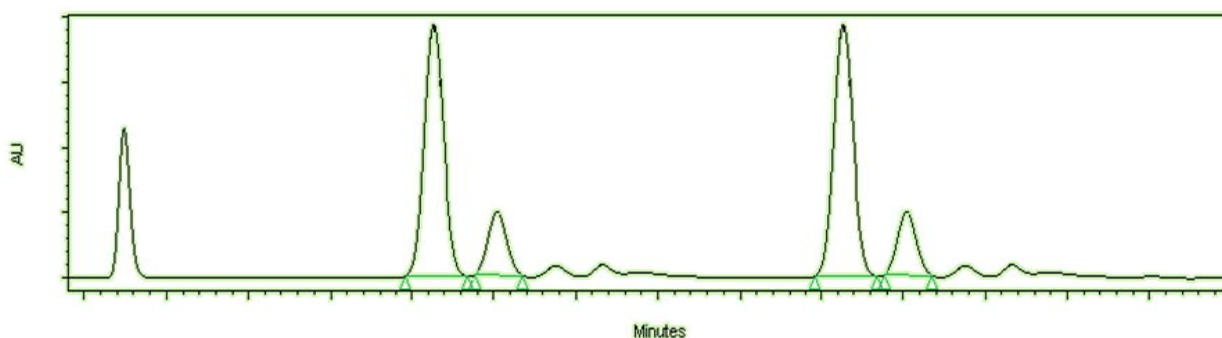




UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Estudi de les Addicions de Michael i aza-Michael:

- I. Catalitzades per lantànids.
- II. Catalitzades per un nou organocatalitzador suportat en nanopartícules d'or.



MEMÒRIA DEL MÀSTER EN EXPERIMENTACIÓ QUÍMICA.

Treball d'investigació.

DIRECTORS:

Dra. Adelina Vallribera Massó

Dr. Alexandr Shafir

Anna Santillana Altimira

Facultat de Ciències

Departament de Química

Setembre 2011



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Memòria presentada per aspirar al títol de
Màster en Experimentació Química.

Anna Santillana Altimira.

Vist-i-plau dels directors,

Adelina Vallribera Massó

Alexandr Shafir

Cerdanyola del Vallès, Setembre 2011.

ÍNDEX.

PRÒLEG	i
Agraïments	i
Abreviatures	ii
Abstrac	v
1. INTRODUCCIO	1
1.1. Plantejament General.	1
1.2. Catàlisi asimètrica amb compostos organometàl·lics.	4
1.3. Catàlisi asimètrica amb Organocatalitzadors.	9
1.4. Catàlisi asimètrica en Addicions de Michael.	11
2. OBJECTIUS	15
3. RESULTATS I DISCUSSIÓ	17
3.1. Reaccions de Michael catalitzades per elements lantànids.	17
3.1.1. Condicions prèvies.	17
3.1.2. Estudis de la reactivitat del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-ciclopentanona, 11 .	23
3.1.3. Estudis de la reactivitat del 2-metoxycarbonil-ciclopentanona, 25 .	25
3.1.4. Estudis de la reactivitat del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-1-indanona, 14 .	26
3.1.5. Estudis de la reactivitat del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-1-indanona, 14 , amb azodicarboxilats.	28
3.2. Reaccions de Michael catalitzades per organocatalitzadors suportats en nanopartícules metàl·liques.	30
3.2.1. Nanopartícules metàl·liques.	31
3.2.2. Utilització dels alcaloides del gènere cincona com a organocatalitzadors.	32
3.2.3. Funcionalització de la cinconina.	33
3.2.4. Síntesi de les nanopartícules d'or.	34
3.2.5. Immobilització dels alcaloides del gènere cincona en nanopartícules d'or.	36
3.2.6. Estudi de l'activitat catalítica de la cinconina suportat en nanopartícules d'or.	38

4. DESCRIPCIO EXPERIMENTAL	41
4.1. Utilitatge Tècnic i Instrumental.	41
4.2. Catàlisi asimètrica amb metalls lantànids i lligands tipus "ip-pybox" en la reacció de Michael.	43
4.2.1. Obtenció de l'adipat de di- <i>tert</i> -butil, 38.	43
4.2.2. Obtenció del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-ciclopentanona, 11.	43
4.2.3. Obtenció del 2-metoxycarbonil-1-indanona, 25.	44
4.2.4. Obtenció de 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-1-indanona, 14.	45
4.2.5. Obtenció de la N-acriloïloxazolidinona, 17 .	45
4.2.6. Procediment general per a la reacció d'addició de Michael catalitzada per triflats de metalls lantànids amb lligands tipus "pybox".	46
4.2.7. Obtenció del 2-etoxycarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 41.	48
4.2.8. Obtenció 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, 23.	48
4.2.9. Obtenció de N-[3-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl] -2-oxazolidinona, 18.	49
4.2.10. Obtenció del 2-metoxycarbonil-2-(3-oxobutil)-1-indanona, 26.	50
4.2.11. Obtenció del metil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 27.	50
4.2.12. Obtenció del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)-1-indanona, 30.	51
4.2.13. Obtenció del <i>tert</i> -butil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 31.	52
4.2.14. Obtenció del di- <i>tert</i> -butil-1-(2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1-indan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilat, 32.	52
4.3. Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael amb organocatalitzadors.	53
4.3.1. Obtenció de 11-(9-mercaptononiltio)-10,11-dihidrocinconina, 33.	53
4.3.2. Obtenció de nanopartícules d'or estabilitzades amb dodecantol, Au _{NP} [34].	54
4.3.3. Obtenció de nanopartícules d'or estabilitzades amb el derivat de la cincona 33, Au _{NP} [33].	55
4.3.4. Procediment general per a la reacció d'addició de Michael	55

catalitzada organocatalitzadors.

5. CONCLUSIONS	57
6. INDEX DE FORMULES	59
ANNEX: COL.LECCIO D'ESPECTRES	

PRÒLEG.

Agraïments.

El present Treball de recerca s'ha realitzat en els laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del departament de Química de la *Universitat Autònoma de Barcelona* sota la direcció de la Doctora Adelina Vallribera Massó i el professor Alexandr Shafir. Aquesta memòria no hauria estat possible sense l'oportunitat que els meus directors m'han brindat a l'acceptar-me en el seu grup d'investigació. Els hi agraeixo la confiança dipositada en mi i tot el que he après durant aquest temps.

També vull agrair als meus companys de laboratori (Claudio, Jordi, Rafa i Roser) del grup (Nere, Sandra, Lupe, Amalia, Cesar, Marc S., Enrico, Marc P., Chao, Dogmei) i de tota la planta de química orgànica en general (Marta, Núria, Laura,...), per els seus consells, tant de química com personals, per ensenyar-me trucs que no s'ensenyen a la carrera, per tots els bons moments que hem passat junts i sobretot per tota l'ajuda rebuda des d'un bon inici.

Per altre banda, m'agradaria donar les gràcies a les persones que fa tant i tant de temps que ens coneixem i que sense ells aquesta última etapa del màster no hauria estat el mateix. Marta, Miguel, Rubi, Cristina, Guillem, Jose, Nico, Benet, Albert, Sílvia, Martí i Pol, simplement us he de dir GRÀCIES.

Tampoc em puc oblidar de la meva colla de St. Nicolau, les amigues de fa més temps. Tant sols dir que sóc molt feliç en estar envoltada d'unes amigues tan grans. Gràcies, Mariona, Laia, Anna, Glòria i Maria, per estar sempre al meu costat.

Per últim vull dedicar aquest treball a la meva família. Sense el seu suport, companyia però sobre tot amor rebut, res d'això no hagués estat possible. Us agraeixo moltíssim tot el que heu fet per a mi.

Abreviatures.

anh.	Anhidre
Abs.	Absorbància
AE	Anàlisi Elemental
apt.	Apartat
Atm. Ar.	Atmosfera inert d'argó
cap.	Capítol
Cat.	Catalitzador
CG	Cromatografia de gasos
CG-EM	Cromatografia de gasos-espectrometria de masses
Col.	Col·laboradors
d.	Dies
desc.	Descomposició (punt de fusió)
Diss. o dte	Dissolvent
e.e.	Excés enantiomèric
EM	Espectrometria de masses
eq.	Equivalents
Et	Etil
EtOH	Etanol
Exp.	Experiment
Fig.	Figura
FM	Fórmula molecular

h	Hores
IR	Espectroscopia d'infraroig
Lit.	Literatura
M	Metall
min.	Minuts
M/z	Relació massa/càrrega
núm.	Número
pàg.	Pàgina
Ph	Fenil
P.f.	Punt de fusió
Rend. o rdt	Rendiment
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
Rx	Reacció
t	Temps
T ^a	Temperatura
T ^a amb.	Temperatura ambient
^t Bu	<i>Tert</i> -butil
UV-VIS	Espectroscopia d'ultravioleta-visible
Abs. Compl.	Absorció complexa (en RMN)
m	Multiplet (en RMN)
q	Quadruplet (en RMN)
s	Singlet (en RMN)
t	Triplet (en RMN)

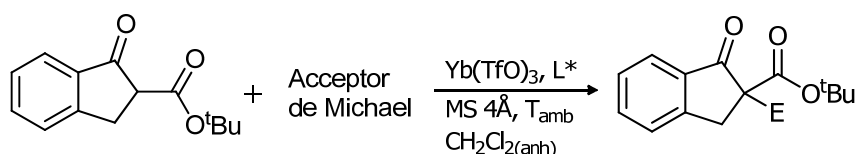
J	Constant d'acoblament en Hz (en RMN)
δ	Desplaçament químic (en RMN)
$^1\text{H} - \text{RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
$^{13}\text{C} - \text{RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de ^{13}C
E^+	Electròfil
M^+	Pic molecular (en MS)
Nu^-	Nucleòfil
λ	Longitud d'ona (en UV)
\square	Nombre d'ona (en IR)

ABSTRAC.

Aquesta memòria es centra en un gran tema de la química orgànica que és la catàlisi asimètrica de les addicions de Michael. Més concretament, en aquest treball s'estudia la enantioselectivitat que proporcionen dos lligand en qüestió, un d'ells basat en metalls i l'altre organocatalític, en unes reaccions de Michael.

Així doncs, s'estudiaren dos tipus de sistemes:

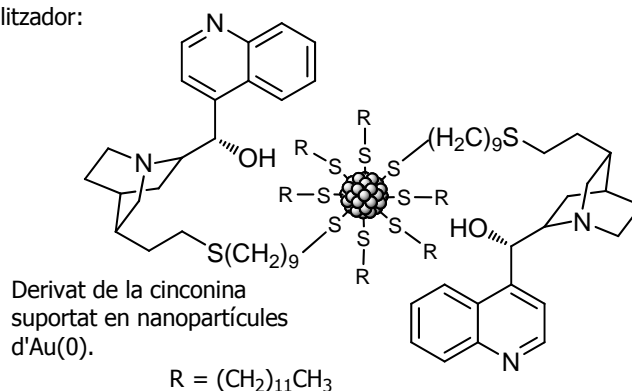
- El primer cas és l'addició de Michael entre 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona i tres acceptors de Michael diferents com són la metilvinilcetona, el *N*-acrilòloxazolidinona i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, catalitzat per combinacions de metalls lantànids (majoritàriament Yb) amb lligands quirals de tipus *pybox*.



- La segona part de la memòria es centra en l'estudi d'enantioinducció que proporciona un nou organocatalitzador en les addicions de Michael esmentades en l'apartat anterior. Aquest catalitzador està format pel derivat de la cincona 11-(9-mercaptononiltio)-10,11-dihidrocinconina suportat en nanopartícules d'or.



Organocatalitzador:



1. INTRODUCCIÓ.

1.1. Plantejament general.

Una de les àrees més importants de la química orgànica sintètica ha resultat ser el desenvolupament de metodologies per a síntesis asimètriques eficients. La busqueda de processos per sintetitzar molècules orgàniques de forma enantiopura, ha esdevingut un camp d'interès creixent en la química mèdica i altres disciplines relacionades, degut a que variacions en l'estereoquímica d'una molècula pot comportar diferències dràstiques en la seva activitat biològica. Com a exemple de la importància que pot tenir l'estereoquímica de les molècules, s'ha pogut demostrar que en molts fàrmacs, només un dels enantiòmers té l'activitat desitjada, i l'altre és totalment inactiu o, en els pitjors dels casos és tòxic.

Els mètodes¹ de què es disposa actualment per obtenir compostos quirals enantiomèricament purs es divideixen en les següents categories:

- *Resolució*: consisteix en la separació d'una mescla equimolar d'enantiòmers, anomenada mescla racèmica. Amb aquest mètode s'introdueix un agent de resolució (producte quiral enantiomèricament pur, sovint d'origen natural) que s'uneix a la molècula per convertir una mescla racèmica en una mescla de dos diastereòmers amb diferents propietats físiques i/o químiques per tal de poder-los separar. Un cop separats, es trenca la unió entre la molècula i l'agent de resolució, i així s'obtenen els dos enantiòmers per separat.
- *Resolució cinètica*: aquest mètode es basa en la reacció entre la mescla racèmica i un reactiu o catalitzador quiral enantiomèricament pur. El reactiu o catalitzador consumeix un dels enantiòmers de la barreja racèmica més ràpidament que l'altre. Es pot arribar a obtenir l'enantiòmer menys reactiu amb elevada puresa i rendiment acceptable. Una variant del mètode és l'anomenada *resolució dinàmica*. Aquests procés combina una resolució cinètica amb la racemització de la mescla racèmica de partida, normalment mitjançant una reacció catalítica. En aquests cas, sempre que la velocitat de racemització sigui igual o superior a la velocitat de desaparició de l'enantiòmer més reactiu, tot el

¹ Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Revista de la Societat Catalana de Química*. **2002**, 3, 22-35.

substrat pot ésser transformat en un sol enantiòmer del producte amb un 100% de rendiment teòric.

- *Cristal·lització preferencial*: aquests procés es dona quan la resolució d'una mescla racèmica s'inicia per inoculació d'una solució sobresaturada d'aquesta amb cristalls d'un dels enantiòmers. Cal remarcar, però, que aquests procés només funciona bé quan el substrat existeix en fase sòlida i com a conglomerat. Atès que només un petit percentatge dels compostos quirals forma conglomerats, aquests mètode és d'un abast molt limitat.
- *Productes de partida quirals enantiomèricament purs "The Chiral pool"*: es basa en la utilització de materials de partida enantiomèricament purs derivats de productes naturals. Les categories més extenses de materials de partida enantiomèricament purs són per exemple la dels sucres o bé la dels aminoàcids, que posseeixen múltiples centres estereogènics amb configuracions ben definides.
- *Biotransformacions*. La catàlisi enzimàtica ha evolucionat a la natura per assolir nivells elevadíssims d'eficiència en la producció preferent d'un enantiòmer sobre l'altre. Així doncs, els organismes vius poden ésser emprats per a la producció de productes naturals o sintètics quirals. Els processos basats en biotransformacions tenen l'avantatge d'ésser molt directes i de no necessitar la protecció de grups funcionals, però la gamma de substrats de partida és molt limitada.
- *Síntesi asimètrica*: implica la utilització en el procés sintètic de reactius o catalitzadors quirals enantiomèricament purs, que resulten en la formació preferencial d'un dels enantiòmers d'un producte quiral a partir de materials aquirals

La catàlisi asimètrica² es presenta com una alternativa molt potent per a la preparació de molècules en la seva forma enantiopura, ja que la font de quiralitat que s'utilitza es

²(a) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 418. (b) Mallat, T.; Orglmeister, E.; Baiker, A. *Chem. Rev.*, **2007**, *1079*, 4863. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267. (d) Heitbaum, M.; Glorius, F.; Iris, E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4732. (e) ashmi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6990. (f) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3224. (g) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2008. (h) Herrmann, W. A.; Cornils, B. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Ed. VCH: Weinheim, Germany, **1996**. (i) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**. (j) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. VCH: New York, **994**.

troba en quantitats subestequiomètriques i això suposa un gran avantatge sobre els mètodes tradicionals.

Encara que en els últims anys s'han desenvolupat noves estratègies en aquest camp, com l'ús d'enzims estructuralment modificats³, resulta ser més avantatjós la utilització de complexos quirals, ja que, a part de que les estructures dels catalitzadors poden ser modificades per augmentar la seva eficàcia, el ventall de substrats de partida no està tant limitat com en el de les biotransformacions. Aquests motius fan que en les últimes dècades la catàlisi asimètrica hagi rebut una considerable atenció i hagi contribuït en la síntesi orgànica, proporcionant un accés summament econòmic a compostos enantiomèricament purs.

En la dècada dels 90, els químics Sorensen i Nicolau van definir la catàlisi asimètrica, en el seu llibre *Classics in Total Synthesis*, de la següent manera: " En una reacció catalítica asimètrica s'utilitza una petita quantitat d'un catalitzador enantiomèricament pur, ja sigui un enzim o un complex de metalls de transició, per produir una gran quantitat d'un compost òpticament actiu partint d'un precursor que pot ser quiral o no"⁴. Avui en dia aquesta definició no estaria completa, ja que el gran avenç dels nous mètodes organocatalítics ha convertit aquesta àrea en una eina molt útil per a l'obtenció d'estructures moleculars quirals complexes; de fet, l'any 2007 el químic alemany List va incloure l'organocatàlisi com un dels tres pilars de la catàlisi asimètrica juntament amb la biocatàlisi i la catàlisi amb metalls de transició⁵.

D'aquesta manera, actualment veiem que la catàlisi asimètrica engloba tres subdisciplines de la química tan diferents com són la química orgànica, la química inorgànica i la bioquímica.

(k) Bosnich, B.; Nijhoff, M. *Asymmetric Catalysis*; Kluwer Academic Publishers, Netherlands, **1986**. (l) Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Ed. Academic Press: Orlando, FL, **1985**; Vol. 5.

³ (a) Tramontano, A.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Science* **1986**, *234*, 1566. (b) Lerner, R. A.; Benkovic, S. J.; Schultz, P. G. *Science* **1991**, *252*, 659. (c) Kondo, H. *En Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Murakami, Y. Ed. Elsevier: Oxford, England, **1996**, *4*, 527.

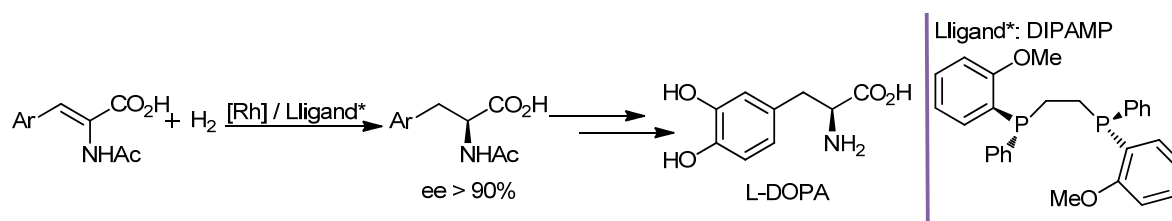
⁴ *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods.*; Nicolaou, K.; Sorensen, E. J.; Eds. Wiley-VCH: New-York, **1996**.

⁵ *Organocatalysis.*; Jaroch, S.; List, B.; Reetz, M.T.; Weinmann, H.; Eds. Springer: Berlin, **2007**.

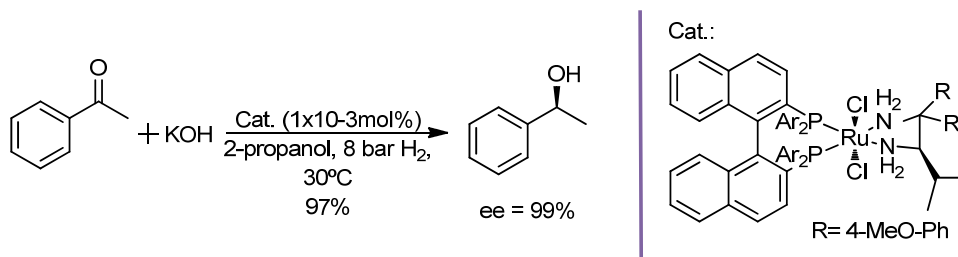
1.2. Catàlisi asimètrica amb compostos organometàl·lics.

El Premi Nobel de Química de l'any 2001⁶ concedit a W. S. Knowles^{6(a,b)}, R. Noyori^{6(c,d)} i K. B. Sharpless^{6(e)} per haver dissenyat sistemes catalítics asimètrics per a la hidrogenació i l'oxidació, demostra la importància que ha suposat el desenvolupament de la catàlisi asimètrica com a mètode sintètic (esquema 1). Aquest tipus de sistemes catalítics es troben dins el que es denomina catàlisi organometàl·lica⁷. Aquesta metodologia aprofita la capacitat de coordinació i reacció dels metalls de transició juntament amb la capacitat dels lligands orgànics a formar complexos enantiomèricament purs.

Hidrogenació asimètrica. Knowles:

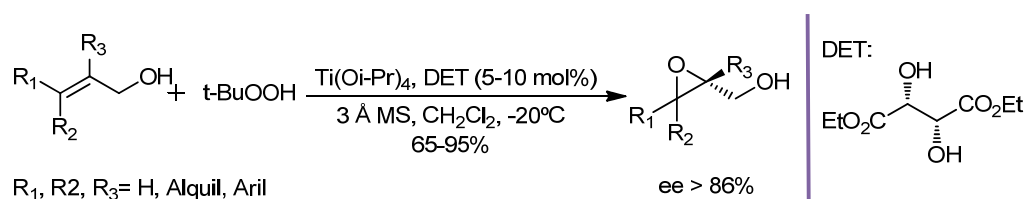


Hidrogenació asimètrica . Noyori:



⁶ Nobel lecture: (a) Knowles, W.S.; *Adv. Synth. Catal.*; **2003**, *345*, 15. (b) Knowles, W.S.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, *41*, 1998-2007. (c) Noyori, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15. (d) Noyori, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, *41*, 2008-2022. (e) Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2002**, *41*, 2024-2032.

⁷ Per revisions generals sobre catàlisi organometàl·lica, veure: (a) Cahard, D.; Ma, J.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2004**, *43*, 4566-4583. (b) Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, (Vol. I-III; Springer, Berlin).

Epoxidació asimètrica. Sharpless:

Esquema 1: Processos catalítics asimètrics desenvolupats per Knowles, Noyori i Sharpless.

Va ser necessari que transcorregués algun temps per què sedimentés la idea que els lligands juguen un paper rellevant en els processos de catàlisi en fase homogènia. El disseny d'aquests lligands busca l'optimització de l'efectivitat del sistema catalític: estabilitat en la complexació d'aquests amb el metall, augment de l'activitat catalítica i augment de la inducció d'asimetria del lligand sobre el centre catalític, tot això ha de ser possible sense la inhibició del mateix centre.

De la infinitat de lligands quirals que s'han descrit fins ara, només un número reduït ha destacat per proporcionar excel·lents nivells d'enantioselectivitat en un nombre relativament elevat de transformacions mecanísticament diferents. La majoria d'aquests lligands presenten simetria C_2 hi se'ls ha classificat com a "*ligands privilegiats*"⁸.

La catàlisi asimètrica es basa en induir diferències energètiques en els diferents estats de transició diastereomèrics, així és com aquesta aconsegeix la inducció d'asimetria sobre un substrat no quiral. Si el lligand quiral utilitzat presenta simetria C_2 , es redueixen a la meitat el nombre d'estats de transició diastereomèrics⁹ i s'augmenta la possibilitat que la diferència energètica entre aquests sigui la idònia. El grau de reconeixement quiral ve mesurat pel factor de separació α . Aquest paràmetre indica la diferent estabilitat (mesurat amb la diferencia d'energia lliure ($\Delta(\Delta G^\circ)$)) dels dos complexos diastereomèrics. La relació entre α i l'estabilitat dels complexos formats segueix la següent equació:

$$\Delta(\Delta G) = - R \cdot T \cdot \ln \alpha$$

⁸ (a) Pfaltz, A.; Drury III, W.J.; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **2004**, *101*, 5723-5726. (b) Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

⁹ Bolm, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *5*, 542.

Perquè es doni lloc la resolució cal que l'energia lliure de formació dels dos complexos formats sigui diferent [$\Delta(\Delta G^\circ) \neq 0$], i com més gran sigui aquesta diferència més gran serà la separació dels enantiòmers (Figura 1).

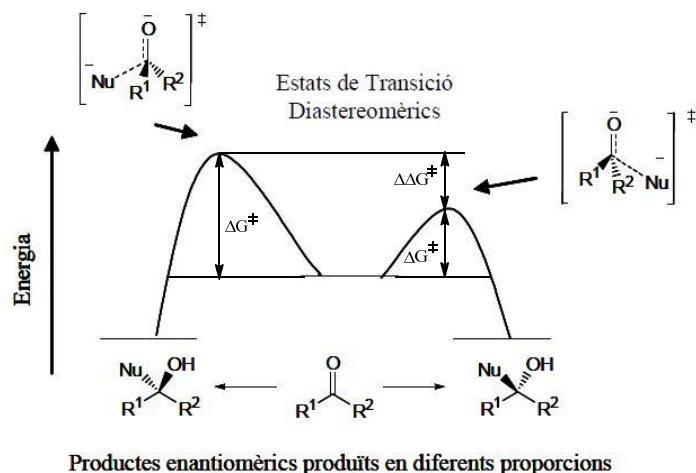


FIGURA 1: Atac nucleòfil a una cetona en un entorn quirall.

L'evolució experimentada per a la catàlisi asimètrica des dels seus inicis fins a l'actualitat s'ha aconseguit en part mitjançant l'ús de diferents metalls, majoritàriament del bloc p i d, però la utilització d'elements de terres rares (lantànids i actínids) com a components metàl·lics de catalitzadors asimètrics tan sols ha estat estudiada recentment.

La importància dels lantànids com a reactius i catalitzadors en síntesi orgànica va ser reconeguda gràcies als treballs pioners de Kagan en reaccions promogudes per diiodur de samari¹⁰ en la reducció químic i estereoselectiva de compostos carbonílics pel sistema triclorur de ceri/borhidruir sòdic¹¹. Des de llavors, el creixement d'aquesta àrea ha estat tal que, en l'actualitat, constitueixen un apartat rellevant en la síntesi orgànica moderna¹².

¹⁰(a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.*, **1977**, *1*, 5. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693.

¹¹(a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2226. (b) Luche, J. L.; Rodriguez, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 601. (c) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454.

¹²(a) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6573. (b) Imamoto, T. *En Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L.; Eds.; Pergamon Press: London, **1991**, *1*, 231. (c) Molander, G. A. *En Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L.; Eds.; Pergamon Press: London, **1991**; Vol. *1*, 251. (d) Molander, G. A. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 29. (e) Imamoto, T. *En Lanthanides in Organic Synthesis*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W.; Eds.; Academic Press: London, **1994**.

La química de coordinació dels elements del bloc f és tal que els nombres de coordinació són diversos i elevats permetent la coordinació del lantànid amb un ventall molt ampli de substrats, i essent aplicable per tant a una gran varietat de reaccions químiques.

L'elecció del metall, la temperatura, el dissolvent i els lligands empleats són els factors que determinaran l'optimització del procés catalític. Les bis(oxazolines)¹³ són una família de lligands quirals amb simetria C_2 que han esdevingut més exitosos, versàtils i usats en la catàlisi asimètrica degut a la seva fàcil accessibilitat. Aquests lligands presenten molts dels avantatges que hom pot pensar en dissenyar un lligand quiral: formen quelats amb els metalls, tenen els centres quirals prop del centre catalític, són sintetitzades fàcilment a partir d'aminoàcids (naturals o sintètics). A més, generalment estan disponibles en ambdues formes enantiomèriques. S'ha de remarcar així mateix que l'anell d'oxazolina és resistent a nucleòfils, bases, radicals i a un gran nombre d'àcids. Aquests lligands, tal i com s'observa en la figura 2, presenten una estructura que recorda a les semicorrines amb simetria C_2 estudiades per Pfaltz i col. a finals dels anys 80¹⁴. Cal dir, que les semicorrines originals ja des del principi es van mostrar com a excel·lents lligands en la catàlisi asimètrica de la reacció de ciclopropanació.

Aprofitant aquesta estructura de les semicorrines, diversos grups d'investigació van desenvolupar nous lligands quirals, generalment anomenats bis(oxazolines). Les primeres estructures van ser descrites per Masamune¹⁵, (figura 2, 2) i per Evans¹⁶, (figura 2, 3). Tots dos lligands van resultar ser magnífics per a la catàlisi asimètrica de la reacció de ciclopropanació. Aquests van ser els precedents per al desenvolupament de multitud d'estructures de bis(oxazolina) amb simetria C_2 , com les descrites per

(f) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 307. (g) Nair, V.; Mathew, J.; Prabhakaran, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 127. (h) Chen, R.; Qian, C. *Chinese Journal of Chemistry*, **2002**, *20*, 407. (i) Cotton, S. A. *Annual Reports on the Progress of Chemistry, Section A: Inorganic Chemistry*, **2005**, *101*, 294. (j) Edelmann F. T. *Coordination Chemistry Reviews*, **2009**, *253*, 343.

¹³Per a revisions bibliogràfiques dels lligands bis(oxazolina) i la seva aplicació en la catàlisi asimètrica veure: (a) Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *5*, 542. (b) Ghosh, A.K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1. (c) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 325. (d) Gómez, M.; Muller, G.; Tocamora, M. *Coordin. Chem. Rev.*, **1999**, *193*, 769. (e) McManus, H.A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4151.

¹⁴a) Fritsch, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 1005. b) Pfaltz, A. *Synlett*, **1999**, 835.

¹⁵Lowenthal, R. A.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005.

¹⁶Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726.

Davies¹⁷ (figura 2, 4), Helmchen¹⁸ (figura 2, 5), Kanemasa¹⁹ (figura 2, 6), Nishiyama²⁰ (figura 2, 7) i Pfaltz (figura 2, 8 i 9) entre d'altres. Algunes d'aquestes estructures amb simetria C_2 incorporen un àtom coordinant addicional entremig. Un exemple d'aquesta família són els lligands del tipus pybox, com les bis(oxazolines) (figura 2, 7) descrita per Nishiyama.

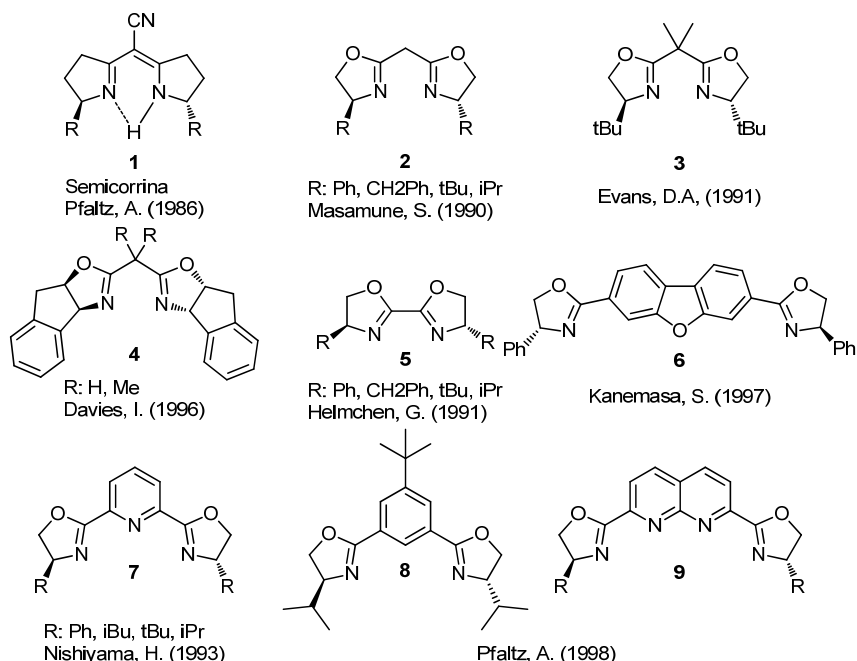


FIGURA 2: Diverses estructures de bis(oxazolines) i semicorrina amb simetria C_2 .

El mètode de preparació dels complexos metall-bis(oxazolina), del tipus **10** (esquema 2), que s'utilitza en aquest treball d'investigació es realitza *in situ* mesclant la corresponent sal metàl·lica i el lligand quiral prèviament a la seva utilització com a catalitzador. Molts d'aquests complexos han estat aïllats, i s'ha comprovat que les bis(oxazolines) tenen un ventall molt ampli pel què fa el mètode de coordinació²¹. Poden coordinar metalls de transició i lantànids formant espècies monomèriques, dimèriques i diferents tipus d'anells quelats. En general és un sistema catalític molt versàtil.

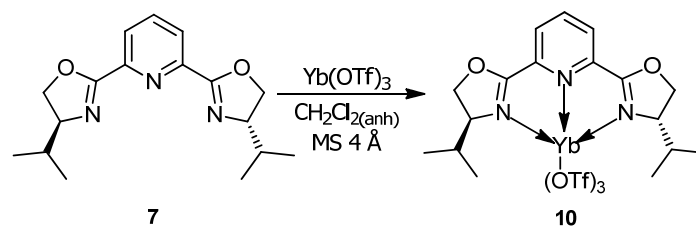
¹⁷ Davies, I.W.; Senanayake, C.H.; Larsen, R.D.; Verhoeven, T.R.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 813.

¹⁸ Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257.

¹⁹ Kanemasa, S.; Oderaotoshi, I.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D.P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6454.

²⁰ Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Park, S.B. Itoh, K. *Tetrahedron Asymmetry*. **1993**, 4, 143.

²¹ Per a revisió bibliogràfica en la química de coordinació dels lligands oxazolina veure: Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 769, 193-195.



ESQUEMA 2: Formació del complex metall-bis(oxazolina), 10.

1.3. Catàlisi asimètrica amb organocatàlitzadors.

En els últims anys ha emergit amb força una nova metodologia per arribar a compostos enantiomèricament purs, la organocatàlisi²². Aquesta es basa en l'ús de petites molècules orgàniques quirals per a l'activació de substrats sense la presència d'un metall en el nucli actiu.

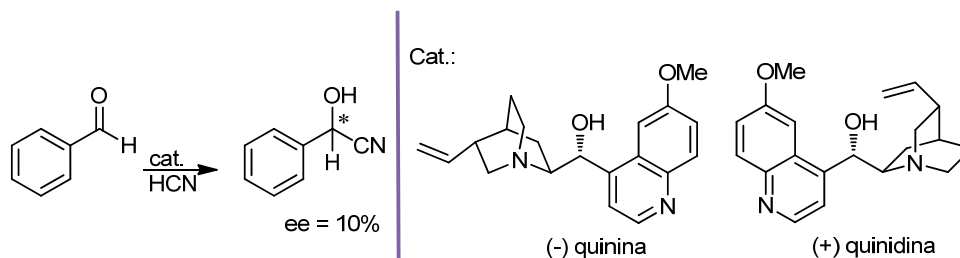
Els organocatàlitzadors són molècules de baix pes molecular, la seva composició es basa en carboni, hidrogen, nitrogen i en ocasions en sofre i fòsfor. En general són molt estables i fàcils de dissenyar i sintetitzar, a més, tenen un avantatge fonamental, molt aprofitat en la química farmacèutica, ja que, es poden estalviar el pas d'eliminar les traces de metalls. Els organocatàlitzadors també poden ser fixats en suports sòlids, característica que els fa ser molt interessants i útils en aplicacions sintètiques.

Els primers exemples de organocatàlisis asimètrica amb molècules petites es van produir l'any 1912 quan Bredig i Fiske²³ experimentaven sobre l'addició de cianur d'hidrogen al benzaldehid utilitzant cincones com a catalitzadors. Varen veure que les cianhidrines resultants eren òpticament actives i de quiralitat oposada la qual cosa va demostrar que la molècula orgànica utilitzada en el procés catalític desenvolupava un paper d'enantioinducció que fins al moment no s'havia pensat (esquema 3). Però no va ser fins l'any 1960 quan Pracejus²⁴ va demostrar que els organocatàlitzadors podien aportar enantioselectivitats molt més significatives. La utilització de O-acetilquinina va permetre la metanòlisi de la fenilmetilcetena amb excessos enantiomèrics del 74% (esquema 4).

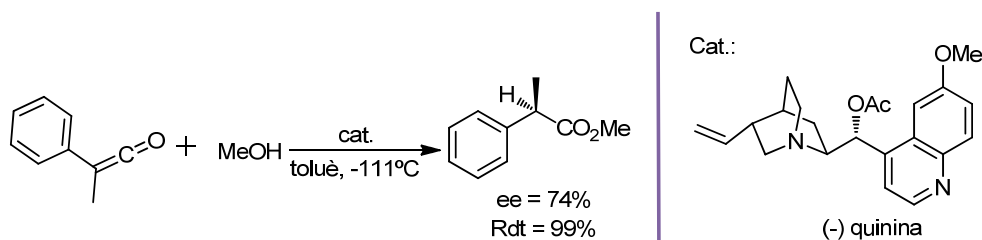
²² (a) Dalko, P.I.; Moisan, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748. (b) List, B.; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573-5590; (c) Duthaler, R.O.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 975-978. (d) Dalko, P.I.; Moisan, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175. (e) Berkessel, A.; Gröger, H.; *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (f) Pellissier, H.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267-9331. (g) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. (h) López, R.; Oiarbide, M.; Palomo, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653.

²³ Bredig, G.; Fiske, W.S.; *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

²⁴ (a) Pracejus, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22. (b) Mätje, J.; Pracejus, H.; *Prakt. Chem.* **1964**, *24*, 195-205.

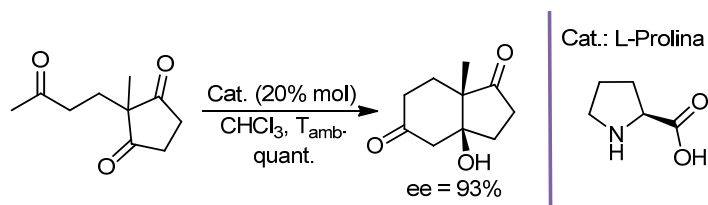


ESQUEMA 3: Exemple d'una de les primeres reaccions asimètriques organocatalítiques.



ESQUEMA 4: Primera reacció organocatalítica amb un excés enantiomèric significatiu.

L'any 1971, dos grups de la indústria farmacèutica (Hoffmann-la-Roche i Schering) van realitzar un dels majors descobriments en el món de la organocatàlisi asimètrica, duent a terme una reacció aldòlica intramolecular catalitzada per la *L*-Prolina²⁵. Es tractava d'un procés amb aplicacions industrials que permetia l'obtenció de molts intermedis claus per a la síntesis de productes naturals (esquema 5). Aquesta reacció es va anomenar reacció de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.



ESQUEMA 5: Reacció aldòlica intramolecular catalitzada per *L*-Prolina.

En les dues dècades posteriors, existeixen exemples aïllats de catàlisi asimètrica utilitzant molècules orgàniques com a catalitzadors. Però l'empenta definitiva per entendre la organocatàlisi com a tal, la proporcionen els treballs fets per Barbas, Lerner, List i MacMillan amb la utilització de la *L*-Prolina com a catalitzador.

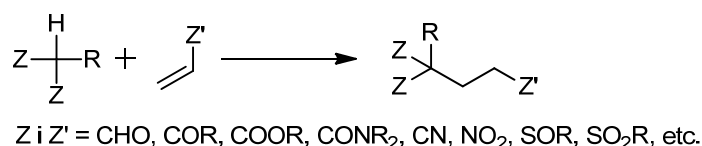
Els organocatalitzadors es poden considerar com a versions minimitzades d'enzims no metàl·lics i el seu *modus operandi* es pot classificar segons les categories i mecanismes de la catàlisi enzimàtica. Així doncs, les reaccions organocatalitzades es classifiquen

²⁵ Hajos, Z.G.; Parrish, D.R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

segons el tipus d'enllaç involucrat en l'estat de transició entre l'organocatalitzador i els substrats. Principalment es distingeixen dos tipus d'organocatàlisi, la catàlisi que implica enllaços covalents (organocatàlisi covalent) i la que es dona a través d'interaccions no covalents (organocatàlisi no covalent) en l'estat de transició.

1.4. Catàlisi asimètrica en Addicions de Michael.

La formació de nous enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom es pot aconseguir, de manera eficaç i amb un ampli interval d'aplicació, mitjançant l'addició conjugada-1,4. Un cas concret d'aquesta reacció és l'anomenada addició de Michael²⁶ (esquema 6). Aquesta es pot definir com l'addició d'un nucleòfil del tipus Z_2CHR a un doble enllaç ($C=C$ ò $N=N$) empobrit electrònicament per substituents del tipus Z' .



ESQUEMA 6: Definició de Reacció de Michael.

Com a terminologia específica d'aquesta reacció el nucleòfil pot ser anomenat donador de Michael, mentre que el sistema insaturat conjugat s'anomena acceptor de Michael. Per últim, també podem anomenar al producte d'aquesta addició com a aducte de Michael.

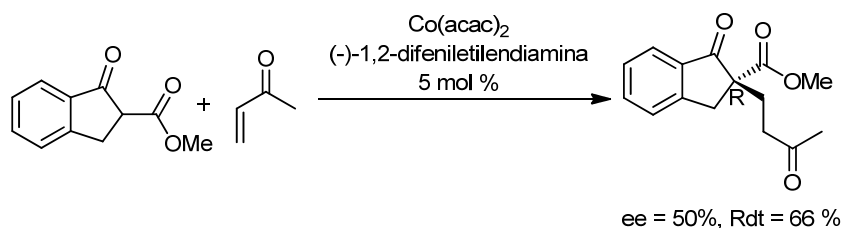
Tradicionalment, una addició de Michael requereix d'una quantitat catalítica de base forta en un medi pròtic, tal com hidròxids o alcòxids de metalls alcalins. Tot i que sota aquestes condicions la reacció presenta elevats rendiments, la presència d'una base forta comporta una sèrie de limitacions. Les reaccions secundàries indesitjades més comunes són: solvòlisis de grups ester o amida presents tant en els productes de partida com en el final, ciclacions de tipus Claisen, isomeritzacions, transesterificacions, polimeritzacions i reaccions de tipus retro-Claisen.

En una reacció de tipus Michael es poden crear nous centres estereogènics, motiu pel qual en els últims anys ha rebut un gran interès el desenvolupament d'una versió catalítica i asimètrica d'aquest procés, utilitzant tant catalitzadors organometàl·lics com

²⁶ Jerry March *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (Wiley-interscience) **1992**, 741, 795-796.

petites molècules orgàniques. A més a més, amb la utilització d'aquests catalitzadors es pot treballar en condicions suaus i neutres, la qual cosa evita moltes de les reaccions indesitjades esmentades anteriorment²⁷.

La primera reacció de Michael catalitzada per un complex quirals d'un metall de transició data de l'any 1984, i va ser descrita per Brunner (esquema 7)²⁸.



ESQUEMA 7: Primera reacció de Michael asimètrica catalitzada per metalls de transició.

Brunner va introduir la filosofia de combinar els metalls amb lligands nitrogenats del tipus amina per a la formació del sistema catalític (esquema 7). L'any 1992 Ito²⁹, va obtenir un dels millors resultats d'enantioselectivitat aconseguit fins al moment, amb un complex de Rh(I) i (*S,S*)-(*R,R*)-2,2''-bis[1-(difenilfosfina)-etil]-1,1''-biferrocè³⁰ (figura 3), va arribar a tenir un 89% de ee. en una reacció de Michael catalitzada per metall. No va ser fins l'any 1993, de la mà de Scettri³¹, que es van introduir els lantànids en la catalisi asimètrica de la reacció de Michael. Scettri va utilitzar un complex d'europi (III) i els resultats que obtingué van ser moderats (23-36% ee.). Més tard, Shibasaki³², va obtenir uns resultats excel·lents (>99% ee.) amb diversos acceptors i donadors de Michael utilitzant un complex de La(III) i el BINOL (figura 3).

²⁷ Moreno-Mañas, M.; Marquet, J.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3377.

²⁸ Brunner, H.; Hammer, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312.

²⁹ Hamashima, H.; Ito, Y.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295.

³⁰ Hamashima, I.; Ito, Y.; Kuwano, R.; Sugawara, M.; Sawamura, M.; *Organometallics* **1995**, *14*, 4549-4558.

³¹ Bonadies, F.; Lattanzi, A.; Orelli, L.R.; Pesci, S.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7649.

³² (a) Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1571. (b) Arai, T.; Houk, K.N.; Satow, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194. (c) Das, J.; Kim, Y.S.; Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Sekine, A.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506.

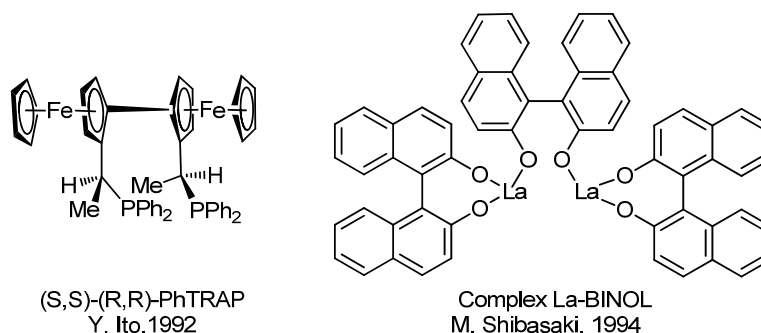
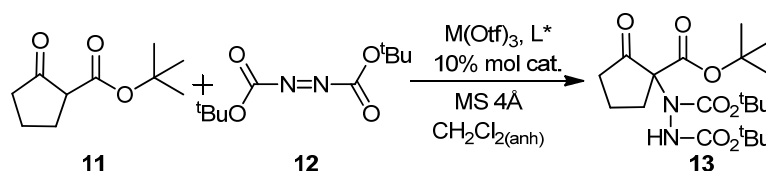


FIGURA 3: Lligand (S,S)-(R,R)-PhTRAP i complex La-BINOL.

La catàlisi asimètrica en la reacció de Michael utilitzant metalls de transició o lantànids ha continuat essent estudiada per diferents grups d'investigació, entre ells destaquen: Sundararajan³³ (1997) amb un 62-94% ee, Pfaltz³⁴ (1998) amb un 32-89% ee, Barnes, Ji³⁵ (1999) amb un 80-97% ee, Christoffers³⁶ (2000) amb un 91% ee, Nakajima³⁷ (2001) amb un 38-75% ee, Jorgensen³⁸ (2002) amb un 87-98% ee, Kanemasa³⁹ (2003) amb un 55-91% ee, Uozumi⁴⁰ (2004) amb un 83% ee, .

El doctor Josep Comelles⁴¹ va ésser el primer, dins el nostre grup de recerca, en utilitzar lantànids en catàlisi asimètrica. Els seus estudis sobre la catàlisi asimètrica en reaccions de Michael permeten arribar a la conclusió que l'augment d'impediment estèric del grup ester del nucleòfil i de l'acceptor de Michael porten als millors resultats d'enantioinducció. Un exemple dels sistemes catalítics estudiats, pel doctor Josep Comelles, és el que es mostra en l'esquema 8. Va assajar aquesta reacció utilitzant diferents lantànids amb diversos lligands quirals amb simetria C₂ del tipus *pybox*.



ESQUEMA 8: Sistema catalític estudiat per J. Comelles.

³³ Manickam, G.; Sundararajan, G. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 2271.

³⁴ End, N.; Macko, L.; zehnder, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818.

³⁵ Barnes, D.M.; Ji, J.; King, S.A.; Morton, H.E.; Wittenberger, S.J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215.

³⁶ Christoffers, J.; Robler, U.; Werner, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701.

³⁷ Hashimoto, S.; Nakajima, M.; Nakamura, S.; Yamamoto, S.; Yamaguchi, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7307.

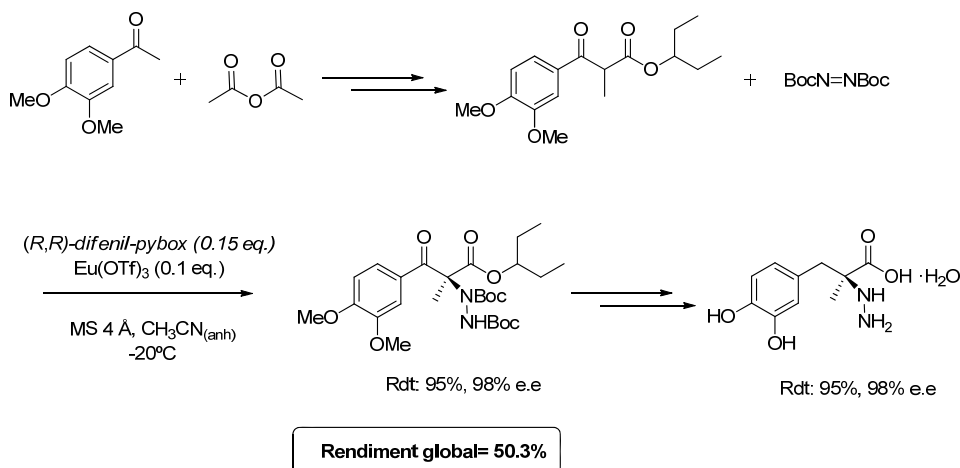
³⁸ Juhl, K.; Jorgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420.

³⁹ Itoh, K.; Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 635.

⁴⁰ Takenaka, K.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1833.

⁴¹ Comelles, J.; Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Química, **2005**.

Seguint aquesta línia de recerca i tenint presents aquests paràmetres a l'hora d'induir asimetria, el doctor Àlex Pericas estudià la reacció de Michael i aminacions electrofíliques enantioselectives catalitzades per lantànids combinant-los amb diversos lligands quirals amb simetria C_2 tipus pybox. Amb la optimització d'aquest procés s'ha pogut sintetitzar un fàrmac comercial, L-Carbidopa⁴². En l'esquema 9 s'ha volgut remarcar l'addició de Michael asimètrica realitzada amb la combinació de Eu(III) i el lligand quiral del tipus pybox. En la síntesi de L-Carbidopa el pas clau es dur a terme amb la α -aminació altament enantioselectiva.



ESQUEMA 9: Síntesi total del fàrmac comercial (S)-L-Carbidopa.

⁴² Pericas, A.; Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Química, 2010.

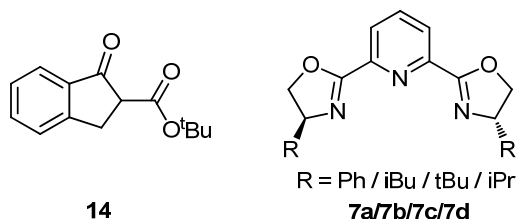
2. OBJECTIUS.

Aprofitant l'experiència i els resultats obtinguts pel nostre grup d'investigació tant pel què fa a la catàlisi amb lantànids com amb la utilització d'organocatalitzadors en les reaccions de Michael, es va decidir en realitzar un estudi més exhaustiu sobre aquestes metodologies que permetés presentar a la comunitat científica el seu abast i les seves limitacions.

Aquest treball de recerca està dividit en dues parts. Aquestes es basen en l'estudi de les Addicions de Michael enantioselectives.

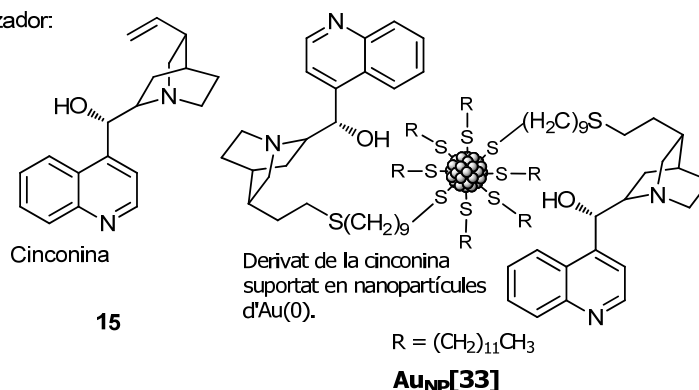
Per tal de dur a terme aquests estudis es van plantejar els següents objectius:

- Estudis de les addicions de Michael enantioselectives entre un β -cetoester amb un grup voluminós i diversos acceptors de Michael, utilitzant com a catalitzador la combinació d'un lantànid i un lligand quiral del tipus "pybox". Optimització i abast de la reacció de Michael.



- Estudis de les addicions de Michael asimètriques catalitzades per un nou organocatalitzador. Optimització i comparació dels dos estudis proposats.

Organocatalitzador:



3. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

3.1. Reacció de Michael catalitzada per elements lantànids.

3.1.1. Consideracions prèvies.

Aprofitant l'experiència del nostre grup d'investigació en la reacció de Michael catalitzada per metalls de transició, prèviament es va iniciar un estudi la inducció d'asimetria en aquests tipus de reaccions fent servir lligands de la família de les bis(oxazolines) i emprant elements lantànids com a centres catalítics.

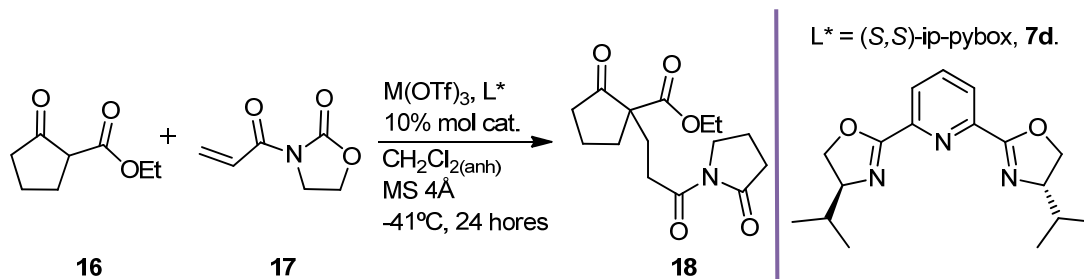
El doctor Josep Comelles⁴³, seguit pel Doctor Àlex Pericas⁴² han estat els impulsors, dins del nostre grup de recerca, en estudiar la catàlisi asimètrica amb complexos lantànids. Per tal d'entendre el perquè dels objectius proposats en el meu treball de recerca es procedeix a fer una petita discussió d'una part dels resultats duts a terme en les tesis doctorals esmentades.

El doctor Josep Comelles va ser el pioner en assajar amb èxit la combinació de lligands "pybox" amb lantànids en reaccions de Michael. Aquests interès va sorgir en veure que la combinació de lligands "box" amb els metalls de transició com Cu(II), Ni(II) i Fe(III) no donava fruit en les catàlisi asimètrica de les addicions de Michael estudiades, tot i que donaven un bon rendiment de reacció. Posteriorment, el Doctor Àlex Pericas va continuar realitzant avenços en aquesta investigació. Es va proposar la síntesis de la (*S*)-*L*-Carbidopa fent servir com a pas clau una reacció de aza-Michael catalitzada per lantànids i lligands pybox, obtenint d'aquesta manera l'intermedi de reacció clau amb un 98% d'excés enantiomèric.

Una de les primeres reaccions assajada pel Dr. Josep Comelles va ser l'addició de la 2-etoxycarbonilclopentanona, **16**, a la *N*-acriloïloxazolidinona, **17**, (esquema 10), utilitzant una sèrie de sals de lantànid com a catalitzadors, utilitzant el comercialment assequible (*S,S*)-ip-pybox, **7d**, com a lligand quiral. Així, es van provar l'Sc(III), La(III), Eu(III) i Yb(III), per tal d'estudiar el possible efecte del radi iònic del metall en aquesta transformació. Les reaccions es dugueren a terme en diclormetà a -41 °C en presència

⁴³ Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Roglans, A.; Sebastián, R.M.; Vallribera, A. *J. O. Chem.* **2004**, *69*, 6834-6842.

de tamisos moleculars (4Å). Els resultats d'aquests assaigs preliminars es mostren en la taula 1.



ESQUEMA 10: Reacció de Michael estudiada.

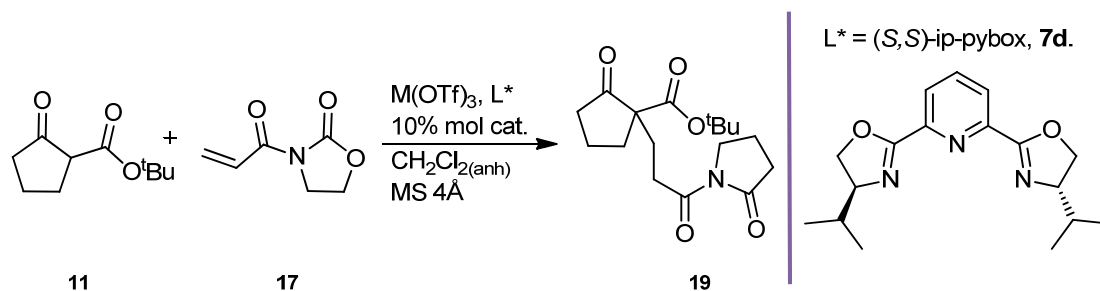
TAULA 1: Resultats obtinguts.

Metall	Radi Iònic (Å)	Conversió ^b	% ee ^a
Sc ³⁺	0.870	26%	0%
Yb ³⁺	0.985	92%	10%
Eu ³⁺	1.066	93%	14%
La ³⁺	1.160	89%	4%

a) Determinat per HPLC.

b) Conversió del reactiu limitant. Determinat per 1H -RMN.

El primer que es va observar va ser el fet que el Sc(III) és el metall menys actiu. Per altra banda, es veu que la diferència de radi iònic no té un efecte significatiu en l'enantioselectivitat d'aquesta reacció. Per tal de millorar aquests resultats es va incrementar el impediment estèric del compost β -dicarbonílic. Aquests augment hauria d'ajudar a apantallar una de les cares reactives de l'intermedi metall-ligand-enolat, fet que comportaria un augment de l'enantioselectivitat del procés. Per tant, aquests cop s'assajà la reacció entre la 2-*tert*-butoxicarbonilciclopentanona, **11**, com a nucleòfil, i el mateix acceptor **17**, (esquema 11). En la taula 2 es mostren els resultats obtinguts.



ESQUEMA 11: Reacció de la 2-*tert*-butoxicarbonilciclopentanona, **11**, i l'*N*-acrilòiloxazolidinona, **17**.

TAULA 2: Resultats obtinguts.

Metall	temps	T ^a	Conversió ^b	% ee ^a
Sc ³⁺	26 h	t.a. ^c	100%	1%(P) ^d
Yb ³⁺	3 h	0 °C	100%	76%(P)
Eu ³⁺	24 h	0 °C	100%	58%(P)
La ³⁺	24 h	0 °C	100%	20%(P)

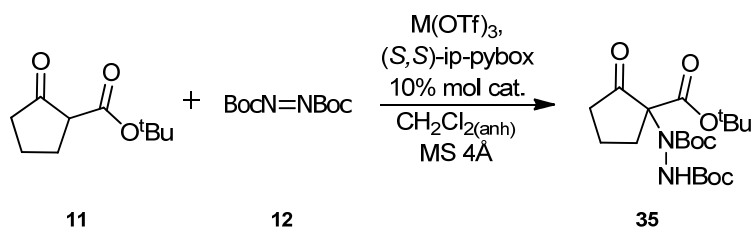
a) Determinat per HPLC.

b) El rendiment aïllat després de cromatografia en columna és del 67%.

c) Es realitza l'assaig a temperatura ambient degut a que a 0 °C l'Sc³⁺ resulta ser inactiu.

d) (P) = primer enantiòmer eluït de la columna és el majoritari.

En els resultats que es mostren en la taula 2 s'observa una bona activitat catalítica, assolint fins a un 76% d'excés enantiomèric utilitzant la combinació d'Yb(III) amb el lligand (*S,S*)-ip-pybox. Per tant, es va confirmar la idea que el impediment estèric al grup éster del nucleòfil era beneficiós per a l'enantioinducció en l'addició de Michael. En veure l'èxit obtingut fins al moment es va voler provar un acceptor de Michael completament diferent als utilitzats fins al moment. Per tant es va iniciar un treball centrat en compostos de tipus azodicarboxilats com a electròfils, per tal de dur a terme addicions de Michael sobre un enllaç N=N (esquema 12). En la taula 3 podem observar els resultats obtinguts en la reacció entre el mateix β -cetoester utilitzant anteriorment i un azodicarboxilat, per tal de veure la possible diferencia en la enantioselectivitat utilitzant aquest nou acceptor de Michael.

**ESQUEMA 12:** Reacció entre el compost **11** i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **12**.**TAULA 3:** Resultats obtinguts en l'addició de Michael entre el compost **11** i l'acceptor **12**.

Metall	temps	T ^a	Rdt	% ee ^a
Sc ³⁺	26 h	t.a.	0%	-
Yb ³⁺	6.5 h	-41°C → 0°C	70%	70%(P) ^b
Eu ³⁺	5.5 h	-41°C → 0°C	81%	95%(P)
La ³⁺	2 h	0°C	78%	22%(P)

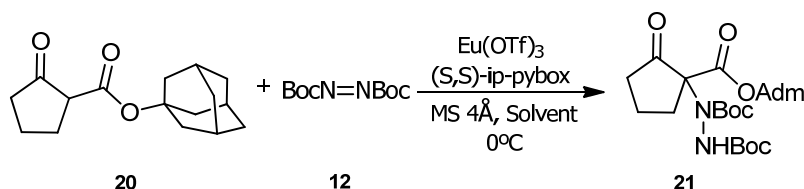
a) Determinat per HPLC.

b) (P) = primer enantiòmer eluït de la columna és el majoritari.

Posteriorment es va assajar l'addició de Michael entre el β -cetoester **20**, més voluminós, i el mateix acceptor de Michael, és a dir el l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **12**, utilitzant les mateixes condicions (esquema 13). El fet d'introduir el grup adamantil va millorar l'enantioselectivitat produïda en la reacció de Michael, obtenint fins un 71 % d'excés enantiomèric, i el rendiment químic d'aquesta amb un 95 % (taula 4).

En la literatura es troben diversos articles on els autors emprenen diferents dissolvents en reaccions de Michael⁴⁴. Així, aprofitant els bons resultats amb aquesta addició de Michael, es va estudiar l'efecte dels dissolvents sobre aquesta reacció, duent a terme l'addició entre el compost **20** i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **12**, en el si de diferents dissolvents (esquema 13). En la taula 5 es resumeixen els resultats obtinguts.

⁴⁴ (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11240. (b) Nakajima, S.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S.; *Tetrahedron*, 2003, 59, 7307. (c) Juhl. K.; Jorgensen, K. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2420.



ESQUEMA 13: Reacció entre **20** i l'azodicarboxilat **12**, catalitzada per europi amb diferents solvents.

Taula 4: Resultats obtinguts amb la utilització de diferents dissolvents.

Dissolvent	E_N^T	temps	Rendiment	% ee ^a
CH ₃ CN	0.460	1 h	83%	95% (R) ^b
ClCH ₂ CH ₂ Cl	0.327	3 h	80%	76% (R)
CH ₂ Cl ₂	0.309	2 h	95%	71% (R)
DME	0.231	5 h	72%	30% (R)
THF	0.207	8 h	85%	53% (R)
Toluè	0.099	6.5 h	63%	53% (S)
Ciclohexà	0.006	23 h	73%	0%

a) Determinat per HPLC.

b) Configuració absoluta determinada per difracció de Raigs X.

A partir de la monografia⁴⁵ de més de cent dissolvents segons el paràmetre solvatocròmic normalitzat (E_N^T) que és una mesura, entre d'altres coses, de la polaritat dels dissolvents, s'escolliren diferents dissolvents des de no polars a polars apròtics. Els dissolvents polars pròtics no es van assajar, ja que la transferència del protó intercarbonílic és un pas clau de l'enantioinducció, i calia evitar qualsevol interferència amb el dissolvent. Si tenim en compte el mecanisme de la reacció en el qual apareixen intermedis de reacció polars, podem pensar que a mesura que s'augmenta la polaritat del dissolvent la velocitat de la reacció augmenta, disminuint doncs el temps de reacció. Aquests efectes es veu mostrats en la taula 4 on la duració de la mateixa reacció

⁴⁵ Reichardt. C.; "Solvent and Solvent effects in Organic Chemistry". 2nd ed. VCH: Weinheim, 1998, p. 408.

en dissolvents diferents, com ciclohexà (apolar) i CH₃CN (polar apròtic) va passar de 24 hores a una 1h respectivament. Pel què fa a la inducció d'asimetria, es va observar que a mesura que els dissolvents utilitzats són més apolars va disminuint l'excés enantiomèric. Una possible explicació va ser que els lligands quirals emprats no es dissolent en dissolvents apolars, fent que el producte final esdevingui racèmic.

En aquests treball de recerca es pretén continuar la investigació duta a terme per el Doctors Josep Comelles i Àlex Pericas. Així, ens vam proposar estudiar la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael entre un nou β -cetoesters, **14**, amb acceptors de Michael ja utilitzats amb anterioritat, per tal d'optimitzar el procés i establir-ne l'abast dels substrats.

Així doncs, els lligands quirals que s'usen en aquesta part del treball de recerca són els de tipus bis(oxazoline), els quals contenen un esquelet comú format per dues oxazolines i que s'utilitzen combinats amb un composts de metall com a catalitzadors quirals en la síntesis asimètrica.

En la figura 4 es mostren els lligand que s'han assajat en el transcurs d'aquest treball.

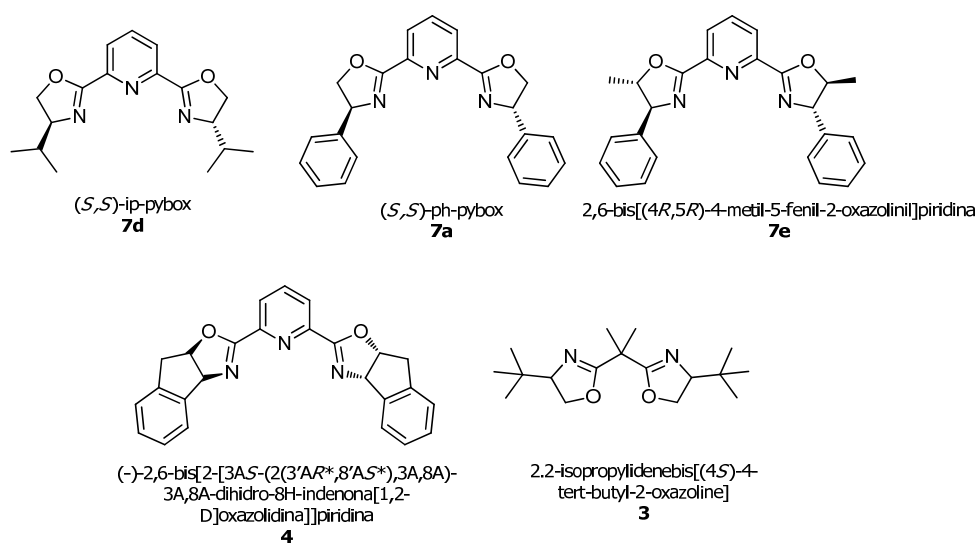
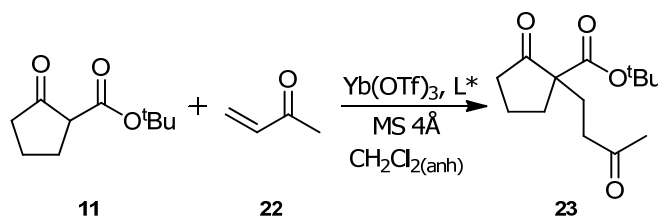


FIGURA 4: bis(oxazolines) amb simetria C₂ assajades.

3.1.2. Estudis de la reactivitat del 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **11**.

Tenint en compte les consideracions prèvies, el primer que es va assajar van ser les catàlisis asimètriques de les reaccions de Michael entre el 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona, **11**, com a donador de Michael i diversos electròfils. Aquests primers assajos ja havien estat estudiats anteriorment en el grup de recerca però ens servien per adquirir un aprenentatge de la metodologia utilitzada.

Es van fer dos tipus d'estudi. En el primer cas es va estudiar la reacció de Michael entre el β -cetoester, **11**, i la metilvinilcetona, **22**, amb un sistema catalític format per Yb(III) amb diferents lligands pybox, per tal d'estudiar l'enantioinducció del lligand sobre aquesta reacció. (Esquema 14, taula 5).



ESQUEMA 14: Reacció de Michael entre la metilvinilcetona i el β -cetoester **11**.

TAULA 5: Resultats obtinguts en la reacció entre la metilvinilcetona i el β -cetoester **11**.

Lligand	Temp.	Temps	conversió ^a	% ee ^b
(<i>S,S</i>)-ip-pybox	T _{amb}	5h	100%	0%
(<i>S,S</i>)-ph-pybox	T _{amb}	5h	100%	0%

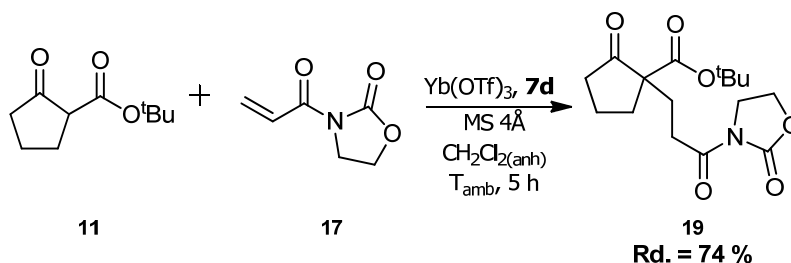
(a) Determinat per capa prima i cromatografia de gasos.

(b) Determinat per HPLC (condicions descrites en l'apartat 5.2.3.2)

Abans de procedir a discutir els resultats obtinguts, cal fer un petit incís, i és que en aquest treball de recerca, en tots els estudis de catàlisi asimètrica, sempre es va realitzar una reacció paral·lela sense la presència de lligand quiral per tal d'obtenir el producte racèmic de referència.

En aquest cas, cap dels dos sistemes catalítics utilitzats ens va proporcionar un excés enantiomèric (taula 5). Aquesta manca d'enantioselectivitat ens portà al segon cas d'estudi, on es provà el sistema catalític format pels lantànids Yb(III) i l'Sc(III) amb el lligand (*S,S*)-ip-pybox, **7d**, en la reacció de Michael entre el β -cetoester, **11**, i

l'acceptor de Michael **17**. En aquest segon cas, vam canviar l'acceptor de Michael per un altre una mica més voluminós, ja que, com hem dit anteriorment, aquest augment ens pot ajudar a tenir una enantioinducció major. Amb aquest assaig ens proposàvem deduir la influència que pot tenir el lantànid utilitzant en la enantioselectivitat de la reacció. (Esquema 15, taula 6).



ESQUEMA 15: Reacció de la 2-*tert*-butoxicarbonilciclopentanona, **11**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **17**.

TAULA 6: Resultats obtinguts en la reacció de Michael entre la 2-*tert*-butoxicarbonilciclopentanona, **11**, i l'*N*-acrilòloxazolidinona, **17**.

Metall	conversió ^a	% ee ^b
Yb ³⁺	100%	33% (P) ^c
Sc ³⁺	100%	0%

a) Conversió determinada per capa prima i cromatografia de gasos

b) Determinat per HPLC (condicions descrites en 5.2.3.2.).

c) (P) primer enantiòmer eluït en la columna HPLC. (S) segon enantiòmer eluït.

En aquest cas en la reacció control es va obtenir un rendiment del 65%, i en analitzar-lo per HPLC es va observar dos pics separats amb recuperació de la línia de base a $t_r=17.29$ min en el primer pic (P) i $t_r=24.14$ min en el segon (S).

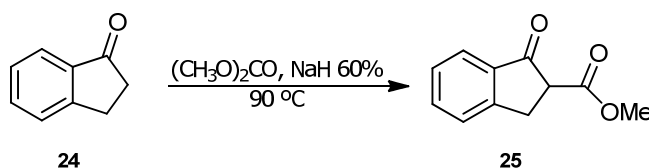
Tot i que la conversió va ser completa, vam observar el mateix resultat que el Dr. Josep Comelles (taula 2), i és que la reacció amb l'escandi es caracteritzava per la manca d'enantioselectivitat. Per altra banda, com es pot veure en la taula 7, amb l'Yb es va obtenir un resultat molt moderat, d'un 33% ee.

3.1.3. Estudis de la reactivitat del 2-metoxycarbonil-1-indanona, 25.

Un cop adquirida la tècnica s'inicià la recerca per provar de millorar els excessos enantiomèrics i els rendiments químics per a les reaccions de Michael catalitzades per metalls lantànids per tal d'ampliar i completar els resultats del nostre grup de recerca.

El primer que es va pensar, va ser en realitzar les reaccions de Michael amb β -cetoesters derivats de la indanona, ja que el Dr. Josep Comelles ja havia iniciat aquesta recerca amb metall de transició. Per tant, amb aquest començament tindríem un punt de referència sòlid.

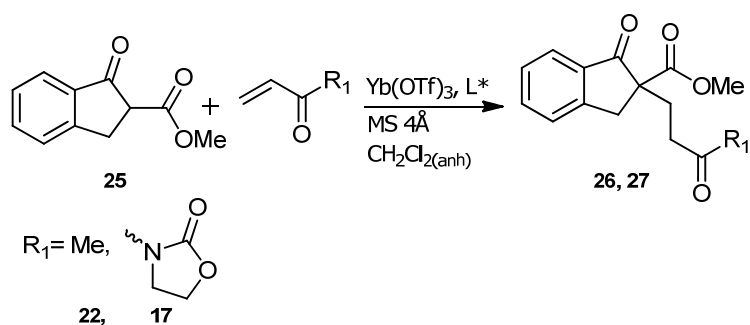
Així doncs, el primer que havíem d'aconseguir és l'obtenció del compost 2-metoxycarbonil-1-indanona, **25**. Aconseguim aquest compost a través d'una condensació de Claisen entre la indanona, **24**, i el dimetilcarbonat utilitzant NaH com a base. La preparació d'aquest compost ha estat descrita en l'apartat 4.2.3 d'aquest treball (esquema 16).



ESQUEMA 16: Condensació de Claisen entre **24** i el dimetilcarbonat per obtenir **25**.

Un cop vam obtenir el substrat desitjat, ens vam proposar iniciar l'estudi de les reaccions de Michael utilitzant les mateixes condicions d'enantioinducció amb metalls lantànid establertes pel Dr. Josep Comelles, amb les quals va obtenir rendiment enantiomèrics excel·lents.

Per cada reacció de Michael proposada en l'esquema 17 es provaren diferents combinacions de Yb(III) amb lligands quirals mostrats en la figura 4 (Esquema 17, taula 7).



ESQUEMA 17: Reaccions de Michael per tal d'obtenir els productes **26** i **27**.

TAULA 7: Resultats obtinguts reacció de Michael per obtenir els productes **26** i **27**.

Nucleòfil	Electròfil	Lligand	Temps	% ee ^a
		7d	6h	0%
		7a	6h	0%
		7d	5h	0%
		7a	5h	0%

a) Determinat per HPLC (condicions descrites en 5.2.3.2.).

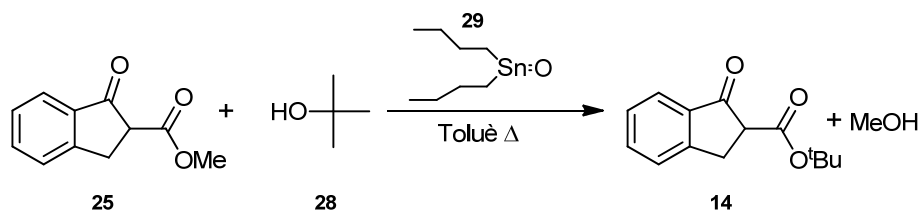
Pel què fa a l'estudi de la reactivitat, del 2-metoxycarbonil-1-indanona, **25**, es fa reaccionar amb dos electròfils, **22** i **17**, que es diferencien pel impediment estèric (esquema 17).

Com es pot apreciar en la taula 7, no s'observa cap excés enantiomèric, degut, possiblement, a la falta d'impediment estèric del β -cetoester, tal i com ja va comprovar el doctor Josep Comelles.

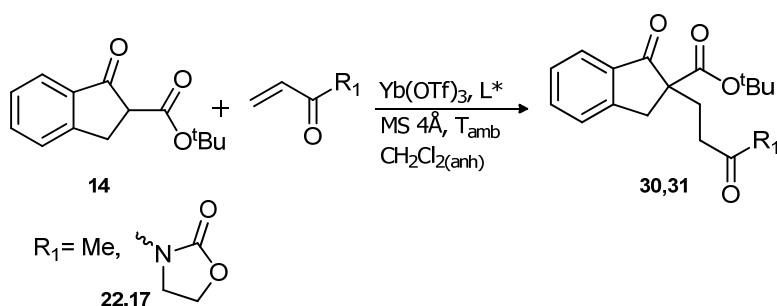
3.1.4. Estudis de la reactivitat del 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona, 14.

Tenint en compte que amb el donador de Michael 2-metoxycarbonil-1-indanona, **25**, no s'havia aconseguit obtenir excessos enantiomèrics, es va decidir prosseguir l'estudi amb un β -cetoester amb un gran impediment estèric com és el 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona, **14**.

Per obtenir el β -cetoester esmentat, es va realitzar una transesterificació a partir del β -cetoester **25** i el *tert*-butanol, **28**, en presència de l'òxid de ditertbutil d'estany, **29**, tal i com es mostra en l'esquema 18.

**ESQUEMA 18:** Transesterificació per obtenir **14**.

Un cop obtingut el β -cetoester **14**, vam prosseguir a estudiar les reaccions descrites en l'esquema 19. En la taula 8 es recullen els resultats obtinguts.

**ESQUEMA 19:** Reaccions de Michael per tal d'obtenir els productes **30** i **31**.**TAULA 8:** Resultats obtinguts reacció de Michael per obtenir els productes **30** i **31**.

Nucleòfil	Electròfil	Lligand	Temps	% ee ^a
		7d	10 h	60% (P) ^b
		7a	10 h	0%
		3	10 h	0%
		7e	10 h	27% (P)
		4	10 h	0%
		7d	8 h	0%
		7a	8 h	86% (P)
		3	8 h	0%
		7e	8 h	16% (S)
		4	8 h	29% (S)

a) Determinat per HPLC (condicions descrites en 5.2.3.2.).

b) (P) \rightarrow primer enantiòmer eluït en la columna HPLC. (S) \rightarrow segon enantiòmer eluït.

Totes les reaccions mostrades en l'esquema 19 han estat seguides per capa prima per tal de controlar la conversió de la reacció.

En aquest cas en la reacció control amb l'acceptor de Michael **22**, es va obtenir un bon rendiment, del 87%, i en analitzar-lo per HPLC es va observar dos pics separats amb recuperació de la línia de base a $t_r=10.26$ min (P) i $t_r=11.01$ min (S). Pel què fa a la

reacció de control per a l'addició de Michael amb l'acceptor **17**, es va obtenir un rendiment del 84%, i en l'anàlisi per HPLC es van enregistrar dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =22.93 min (P) i t_r =30.26 min (S).

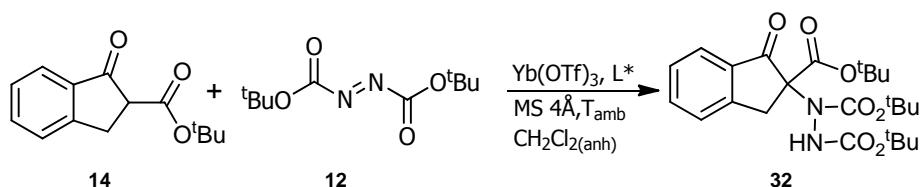
La reactivitat del 2-tertbutoxicarbonil-1-indanona, **14**, amb els mateixos acceptors de Michael utilitzats anteriorment (**22**, **17**, esquema 19), ha estat enregistrada en la taula 8. En aquest cas amb tots dos electròfils s'han obtinguts excessos enantiomèrics prou bons. En el primer cas amb la metilvinilcetona, **22**, com a acceptor de Michael s'ha observat un 60% ee en el primer pic, utilitzant com a catalitzador la combinació de Yb amb el lligand **7d**. També es va observar un resultat molt moderat amb la utilització del lligand quiral **7e**, el qual va ser del 27% del mateix enantiòmer (primer pic). Amb la resta dels lligands els productes han esdevingut racèmics. En el cas de N-acriloïloxazolidinona, **17**, s'han pogut enregistrar valors d'enantioselectivitat força elevats com és un 86% ee en el primer pic. Aquest resultat s'ha obtingut amb el catalitzador format pel lantànid Yb i el lligand quiral **7a**. Així mateix es va observar que els lligands **7e** i **4** proporcionaven una enantioinducció, força més moderada, del 16 i del 29% ee en el segon pic respectivament.

3.1.5. Reactivitat del 2-tertbutoxicarbonil-1-indanona, **14, amb azodicarboxilats.**

Fins al moment els millors resultats d'enantioselectivitat s'han obtingut en augmentar el impediment estèric del β -cetoester. Arran d'un treball publicat per K. A. Jorgensen⁴⁶ on obté bons resultats en la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael utilitzant com acceptor el azodicarboxilat de dibenzil, i tenint en compte tots els treballs realitzats anteriorment pel nostre grup de recerca⁴⁷, es va decidir provar la reacció de Michael entre el 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona, **14** i l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil, **12** en les mateixes condicions amb les què ja s'havia utilitzat aquest donador de Michael. (esquema 20, taula 9).

⁴⁶ Jorgensen, K.A.; Juhl, K.; Marigo, M.; *Angew, Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 1367.

⁴⁷ Sebastián, R.M.; Shafir, A.; Vallribera, A. *Org. Chem.* **2011**, 15, 1539-1577.



ESQUEMA 20: Reacció de Michael per tal d'obtenir el producte 32.

TAULA 9: Resultats obtinguts en la reacció de Michael amb l'azodicarboxilat de di-*tert*-butil com acceptor de Michael.

Electròfil	Lligand	Temps	% ee ^a
	7d	6h	80% (P)
	7a	6h	95% (P)
	3	6h	0%
	7e	6h	75% (P)
	4	6h	0%

a) Determinat per HPLC (condicions descrites en 5.2.3.2.).
 (P) → primer enantiòmer eluït en la columna HPLC. (S) → segon enantiòmer eluït.

Totes les reaccions mostrades en l'esquema 20 han estat seguides per capa prima per tal de controlar la conversió de la reacció.

La reactivitat del 2-*tert*butoxycarbonil-1-indanona, **14**, amb el compost azodicarboxilat de *tert*-butil, **12**, (esquema 20), ha estat enregistrat en la taula 9. En aquest cas en la reacció control es va obtenir un bon rendiment, del 85%, i en analitzar-lo per HPLC es va observar dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =15.9 min (P) i t_r =29.6 min (S).

Pel que fa a l'enantioselectivitat, s'han enregistrat resultats excel·lents amb alguns dels lligands quirals utilitzats, que es mostren en la taula 9.

Els més significatius es troben quan s'utilitzen els lligands quirals 2,6-bis[(4R,5R)-4-metil-5-fenil-2-oxazolinil]piridina, **7e**, amb el que s'ha obtingut un ee del 75%, amb el lligand (*S,S*)-ip-pybox, **7d**, obtenint fins a un 80% ee, i per últim amb el lligand (*S,S*)-ph-pybox, **7a**, amb el qual s'ha arribat a un excés del 95% ee. En tots tres casos l'enantiòmer que s'elueix primer en l'HPLC és el que es troba en excés.

Amb aquests assajos s'ha comprovat que l'augment del impediment estèric, tant en l'acceptor com en el donador de Michael, proporcionen els millors resultats d'enantioinducció.

Un cop estudiades les reaccions a T_{amb} , volíem veure quin efecte tenia la variació de temperatura sobre l'enantioselectivitat de les reaccions de Michael. En el nostre cas només es van fer assajos fins a 4°C, degut a problemes tècnics amb el material.

Generalment, la disminució de la temperatura de reacció comporta un augment en l'enantioselectivitat. Tanmateix, en el nostre cas en baixar les temperatures la velocitat de les reaccions va disminuir molt, fet que les reaccions estudiades anteriorment, pràcticament no van evolucionar transcorregudes 3 setmanes. Així que es va abandonar aquest estudi.

3.2. Reacció de Michael catalitzada per organocatalitzadors suportats en nanopartícules metàl·liques.

3.2.1. Nanopartícules metàl·liques.

Les nanopartícules metàl·liques (Np) es defineixen com partícules aïllades entre 1 i 100 nm de diàmetre. Són clústers d'àtoms envoltats d'una capa estabilitzadora o protectora que n'evita l'aglomeració⁴⁸.

La mida petita de les nanopartícules fa que aquestes siguin inestables davant del fenomen d'aglomeració. Degut a que el metall *bulk* és termodinàmicament més estable que les partícules aïllades, és a dir que les nanopartícules només són metaestables i fa falta una estabilització per evitar l'aglomeració convertint-se aquesta, en una substància termodinàmicament estable. Així doncs, per tal d'evitar-ne l'agregació és necessària la presència d'agents estabilitzants. En aquest aspecte distingim dos models bàsics d'estabilització que són, (figura 5):

Estabilització electrostàtica: es basa en la repulsió coulòmbica entre les partícules causada per una doble capa elèctrica formada pels ions adsorbits sobre la superfície de les partícules i els corresponents contraions.

Estabilització estèrica: es basa en l'adsorció de macromolècules, com polímers, oligòmers o dendrímers, a les Nps. Aquestes molècules adsorbides

⁴⁸ (a) Bradley, J. S. *The Chemistry of Transition Metal Colloids. In Clusters and Colloids, From theory to Applications*; Schmid, G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1994**; pàg. 59. (b) *Nanoparticles and Nanostructured films, Preparation, Characterization and Applications*; Fendler, J.; H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. (c) *Metal Nanoparticles. Synthesis, Characterization, and Applications*; Feldheim, D. L.; Foss, C. A. Jr.; Eds.; Marcel Dekker, Inc.: New York, **2002**. (d) Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757. (e) *Nanoparticles and Catalysis*. Astruc, D., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. (f). Campelo, J. M; Luna, D.; Luque, R.; Marinas, J. M.; Romero, A. A *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 18.

proporcionen una barrera estèrica i d'aquesta manera, els centres metàl·lics estan separats els uns dels altres, prevenint l'aglomeració.

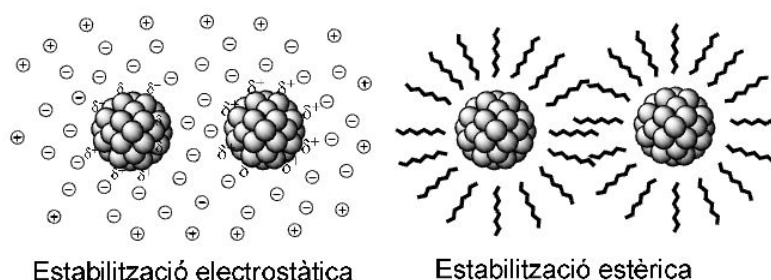


FIGURA 5: tipus d'estabilització de les nanopartícules metàl·liques.

El mètode més comú per sintetitzar Np metàl·liques, és la reducció de sals de metalls de transició en presència d'agents estabilitzadors⁴⁹. Una gran varietat d'estabilitzadors són utilitzats per controlar el creixement dels nanoclusters inicialment formants i per prevenir l'aglomeració. Aquests és el mètode emprat al llarg d'aquest projecte per preparar les diferents Np metàl·liques. El mecanisme de la formació es basa en una reducció de la sal metàl·lica al corresponent àtom metàl·lic zerovalent. A continuació, aquests àtoms actuen com a centres de nucleació donant lloc a clústers o gotims d'àtoms, el creixement dels quals continuarà fins a formar la partícula. Finalment l'adsorció de les molècules estabilitzadores sobre la superfície de la partícula, evitarà l'aglomeració. Com podem observar en la figura 6, el mecanisme es basa en quatre etapes diferenciades⁵⁰.

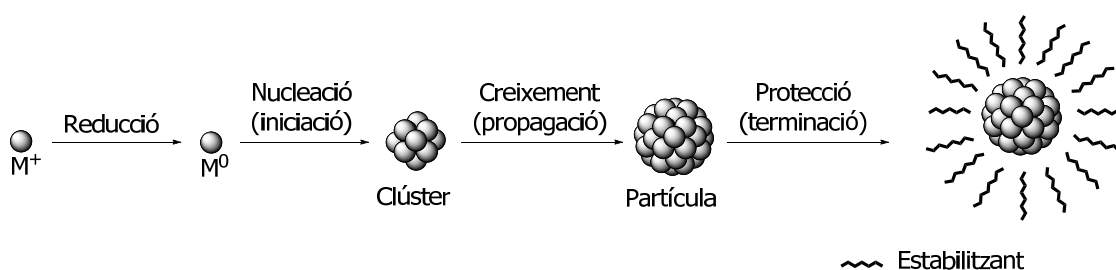


FIGURA 6: Fases en la formació de les nanopartícules metàl·liques.

La caracterització de les Np consisteix, principalment, en determinar la mida de la partícula, la seva estructura i la composició. La tècnica més freqüent per determinar la mida del nucli de les Np és la Microscòpia Electrònica de Transmissió (TEM,

⁴⁹ Faraday, M. *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1857**, 147, 145-153.

⁵⁰ Astruc, D.; Daniel, M.C. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 293-346.

Transmission Electron Microscopy)⁵¹. La difracció d'electrons (ED, *Electron Diffraction*)⁵² és una tècnica que es pot realitzar amb molts microscopis de transmissió electrònica, la qual ens permet establir l'estructura cristal·lina. Finalment, per la caracterització dels estabilitzants de naturalesa orgànica s'utilitzen tècniques convencionals de química orgànica com la RMN, l'Espectroscòpia d'Infraroig i l'Anàlisi Elemental. I per determinar el percentatge de metall en la mostra, s'utilitza l'anàlisi ICP (*Inductively-Coupled Plasma*).

3.2.2. Utilització dels alcaloides del gènere cincona com a catalitzadors.

Els alcaloides de la cincona representen una classe important d'organocatalitzadors que han estat utilitzats en un ampli ventall de transformacions, proporcionant l'accés a productes quirals amb elevats excessos enantiomèrics. Aquests compostos són molt interessants degut a la seva procedència natural, a l'alta estabilitat i el fet que se'ls pot modificar mitjançant procediments ben establerts.

Cincona o arbre de la quina és el nom de diverses espècies del gènere *Cinchona*⁵³, principalment *Cinchona calisaya*, *Cinchona officinalis* i *Cinchona succirubra*.

Els alcaloides de la cincona estan extensament usats en la indústria farmacèutica i química. Entre els diversos alcaloides que conté l'escorça de la cincona els més importants són la quinina, la cinconidina, la quinidina i la cinconina (figura 7).

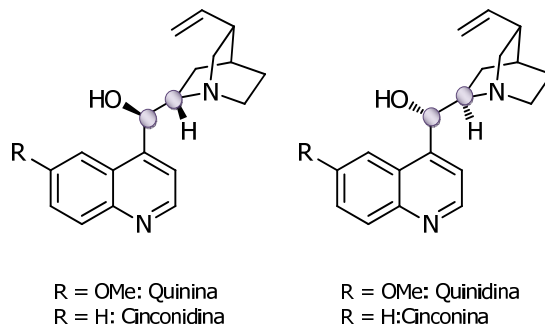


FIGURA 7: Estructura dels principals derivats de la quinina.

⁵¹(a) Chesoe, D.; Goodhew, P. J. *The Operation of the Transmission Electron Microscopy*. Oxford University Press. Royal Microscopical Society, New York, **1984**. (b) Williams, D. B.; Carter, C. B. *Transmission Electron Microscopy, A Textbook for Material Science*, Plenum, New York, **1996**.

⁵² Beeston, B. E. P.; Horne, R. W.; Markham, R. *Electron Diffraction and Optical Diffraction Techniques*. In *Practical Methods in Electron Microscopy*. Glauert, A. N. Ed.; North Holland, Amsterdam, **1972**.

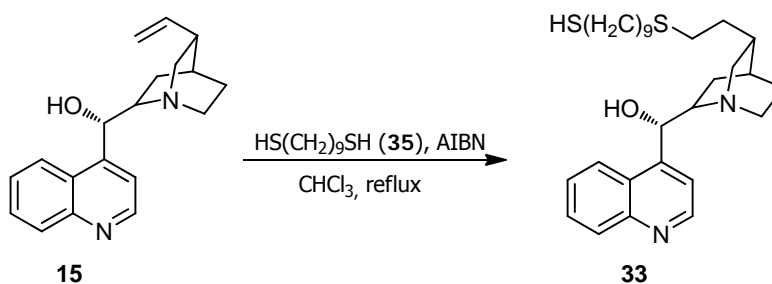
⁵³ Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2001**.

Pel que fa a les aplicacions en la química, els alcaloides de la cincona han resultat ser uns catalitzadors molt eficients en diverses àrees de síntesi asimètrica, com a bases quirals, catàlisis per transferència de fase i en reaccions organometàl·liques⁵⁴. Una característica d'aquests compostos és que tot i que els parells quinina-quinidina i cinconidina-cinconina són diastereoisòmers (difereixen en la configuració dels carbonis quirals remarcats en la figura 7), s'anomenen pseudo-enantiòmers⁵⁵, donat que sovint actuen en processos catalítics com si fossin enantiòmers, és a dir, el producte de la reacció catalitzada per un alcaloide dóna un enantiòmer, mentre que l'alcaloide diastereomèric corresponent catalitza la formació de l'altre enantiòmer.

3.2.3. Funcionalització de la cinconina.

Tenint en compte la importància dels derivats alcaloides de la cincona com a organocatalitzadors d'una gran varietat de reaccions i donada l'experiència del grup d'investigació amb la preparació de Np metàl·liques, es va iniciar un nou projecte basat en la immobilització d'un alcaloide de la cincona, la cinconina **15**, en la superfície de nanopartícules d'or.

El primer pas per a la immobilització de la cinconina consistia en la seva modificació, introduint un tiol de manera que es pogués coordinar a les Np d'or com es mostra en la esquema 21.



ESQUEMA 21: Reacció entre la cinconina i el 1,9-nonanditiol.

Es pensà en fer reaccionar la cincona **15**, amb el 1,9-nonanditiol **35**, de manera que un dels tiols s'addicionés al grup vinil de la cinconina i l'altre quedés lliure per fixar l'alcaloide a les Np d'or. Aquesta reacció *click* entre tiol i l'alquè ja s'havia estudiat en el

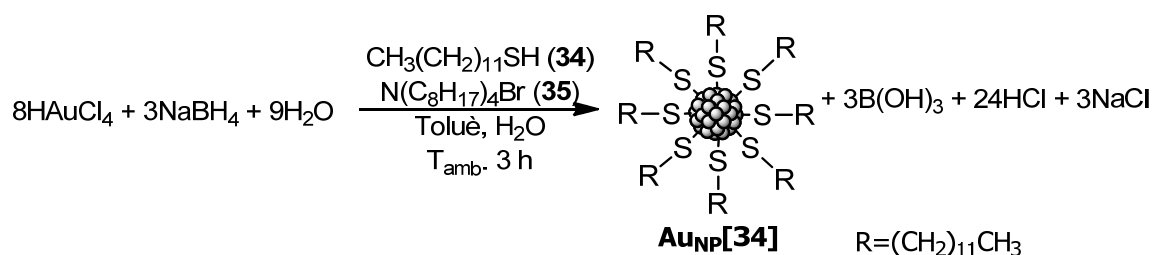
⁵⁴ Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961.

⁵⁵ (a) O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Pottorf, R. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6347. (b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126. (c) Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 106-113.

grup d'investigació per la doctora Sandra Niembro, qui va optimitzar la reacció utilitzant dodecantiol amb les condicions descrites per Carloni i col·laboradors⁵⁶, fent servir α,α -azoisobutirnitrl (AIBN) com a iniciador radicalari (esquema 22). La reacció es va seguir per ^1H -RMN mitjançant l'observació dels senyals corresponents al grup vinil. Un cop finalitza la reacció (unes 24 hores), s'aïlla el producte per cromatografia en columna amb gel de sílice a pressió emprant com a eluent una mescla de CHCl_3 , MeOH i Et_3N (38/1/1), obtenint un sòlid blanc corresponent al composts **33** amb un rendiment del 64%.

3.2.4. Síntesi de les nanopartícules d'or.

El segon pas consistia en la preparació Np d'or estabilitzades pels tiols alquílics seguint el mètode de Brust⁵⁷. Aquest mètode consisteix en fer la reducció de la sal d'or HAuCl_4 en un sistema bifàsic orgànic-aquòs sota agitació vigorosa en presència d'un agent de transferència de fase. La fase aquosa conté, inicialment, els ions AuCl_4^- i la fase orgànica l'estabilitzant. Afegint bromur de tetrabutylamoni com a agent de transferència de fase s'aconsegueix que l'aurat es passi a la fase orgànica. L'addició de l' NaBH_4 porta a la reducció de l'or (III), situació que culmina amb la formació d'àtoms d'or i la seva agregació en forma de Np estabilitzades pel lligand. Els tiols són els estabilitzants més usats en aquests tipus de síntesi, gràcies a l'afinitat del sofre per l'or. Cal dir que altres lligands amb sofre com són els ditiocarbonats disulfurs o sulfurs també han estat emprats com a estabilitzants de Np d'or, però amb menys eficiència que els tiols.



ESQUEMA 22: Reacció de formació de Np d'or estabilitzades per dodecantiol.

Així doncs, es preparà les Np d'or estabilitzades per dodecantiol (esquema 22). El sòlid negre resultant **Au_{NP}[34]**, s'estudià per TEM observant nanopartícules amb un

⁵⁶ Bigi, F.; Carloni, S.; Maggi, R.; Mazzacani, A.; Sartori, G.; Tanzi, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182-183*, 533.

⁵⁷ Bethell, D.; Brust, M.; Schiffrin, D. J.; Walker, M.; Whyman, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 801

diàmetre promig de 2.1 ± 0.3 nm (figura 8, part superior), les quals es troben dins del interval descrit pels autors⁵⁸.

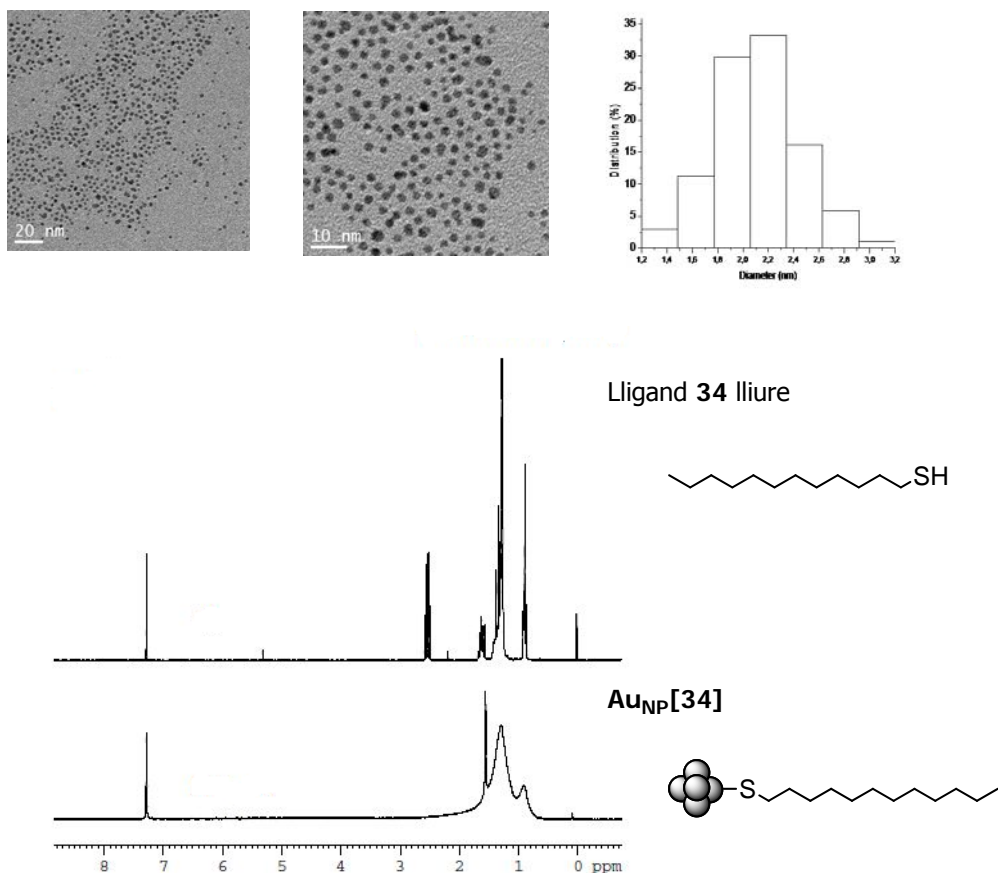


FIGURA 8: Imatges TEM i histograma (part superior). ¹H-RMN de **34** i de **Au_{NP}[34]** (part inferior).

En enregistrar l'espectre de ¹H-RMN de **Au_{NP}[34]**, aquest va resultar ser diferent al de l'estabilitzant lliure (figura 8, part inferior). Es pot remarcar que en l'espectre que pertany a les Np ja no s'observen les senyals corresponents als protons dels metilens contigus al sofre, i les que s'observen estan eixamplades respecte a les senyals del dodecantiol lliure. Aquest eixamplament és degut a la interacció entre el tiol i la superfície de la Np⁵⁸.

⁵⁸ Badia, A.; Singh, S.; Demers, L.; Cuccia, L.; Brown, G. R.; Lennox, R. B. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 359.

3.2.5. Immobilització dels alcaloides del gènere cincona en nanopartícules d'or(0).

L'ancoratge covalent del catalitzador a un suport sòlid és una pràctica molt atractiva ja que permet separar fàcilment el catalitzador i recuperar-lo, mantenint, en cert grau, l'avantatge de conèixer l'estructura del catalitzador. Els alcaloides de la cincona solen ancorar-se a suports sòlids mitjançant tres possibles punts de fixació: mitjançant la funcionalització del grup vinil, del grup C-OH (més comú) i del nitrogen de la quinuclidina (figura 9).

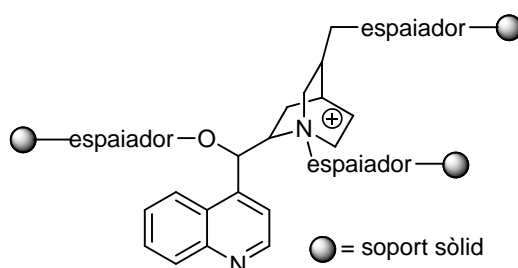


FIGURA 9: Punts de fixació als suports sòlids dels derivats de alcaloides de la cincona.

Amb aquesta nova tècnica les molècules catalitzadores es troben localitzades a la superfície de les Np metàl·liques. Aquest fet, en un principi, permet que el catalitzador sigui més accessible i que proporcioni una activitat catalítica superior. Per aquesta raó, aquest mètode ha esdevingut una opció atractiva pel desenvolupament de nous catalitzadors suportats. A la literatura es troben alguns exemples de Np metàl·liques com a suports d'organocatalitzadors⁵⁹, on sovint s'empren nanopartícules magnètiques per tal de facilitar la separació. Malkov, Cooke, Kočovský i col·laboradors,^{59(e)} immobilitzen l'organocatalitzador a la superfície de nanopartícules d'or, mitjançant el bescanvi d'una proporció limitada de lligands de dodecantiol dels col·loides descrits per Brust.

Existeixen dues estratègies per tal d'immobilitzar el catalitzador a la superfície de la Np, una per via directa i l'altra per bescanvi de lligand⁶⁰ (figura 10).

⁵⁹ (a) Luo, S.; Zheng, X.; Cheg, J.-P. *Chem. Commun.* **2008**, 5719. (b) Schätz, A.; Grass, R. N.; Stark, W. J.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8262. (c) Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S. *Chem. Commun.* **2009**, 1837. (d) Glesson, O.; Tekoriute, R.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5669. (e) Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kočovský, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878.

⁶⁰ (a) Brust, M.; Walker, M.; Bethell, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 801. (b) Daniel, M.-C.; Ruiz, J.; Nlate, S.; Blais, J.-C.; Astruc, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2617.

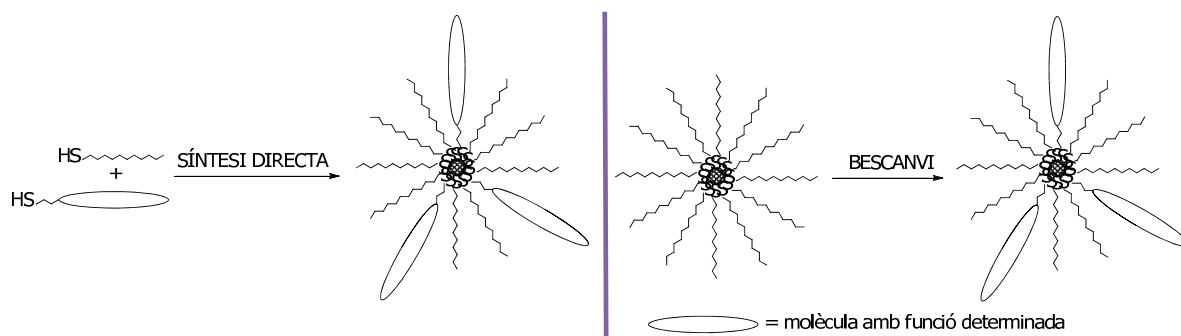
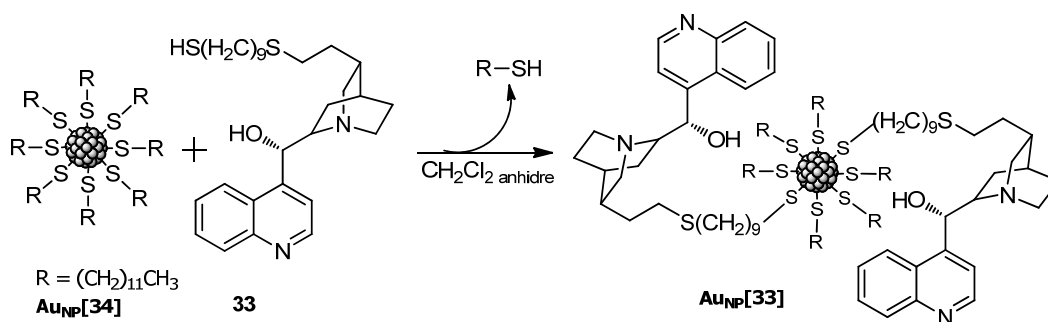


FIGURA 10: Preparació de nanopartícules d'or com a suport sòlid mitjançant el mètode de bescanvi i de la síntesi directa.

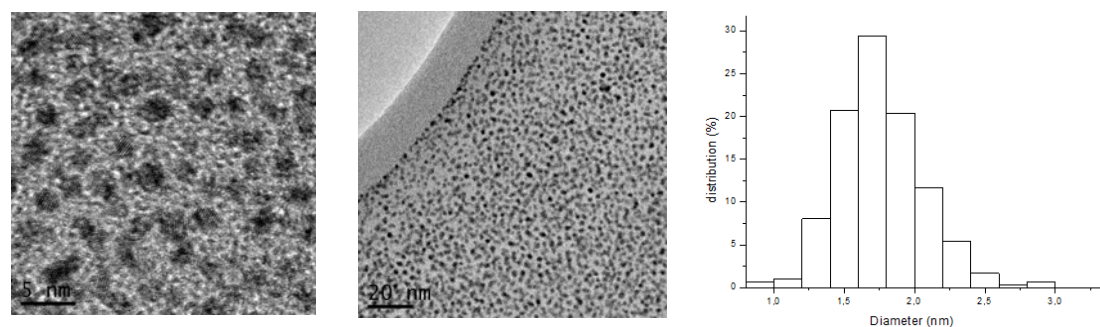
Així doncs, un cop funcionalitzada la cinconina i tenint les Np amb dodecantiol caracteritzades, **Au_{NP}[34]**, es va procedir a sintetitzar les noves Np estabilitzades amb la cincona funcionalitzada **33**. En aquest cas es va decidir seguir l'estratègia del bescanvi de lligand. Per realitzar aquest bescanvi es deixa agitant el material **Au_{NP}[34]** amb el tiol **33** sota atmosfera de nitrogen a temperatura ambient durant 3 dies (esquema 23). Passat aquest temps s'evapora el dissolvent i segons les indicacions dels autors⁶¹ es renta amb EtOH, però el material **Au_{NP}[33]** va resultar ser soluble en aquests dissolvent. Per tant, es va decidir aprofitar la diferencia de solubilitat del producte de partida i final en èter per separar les Np de partida (solubles) i l'excés de tiol (soluble) de les Np finals a través d'una extracció de Soxhlet.



ESQUEMA 23: Bescanvi de lligand per obtenir **Au_{NP}[33]**.

El sòlid obtingut es va examinar per TEM, on es van observar Np amb un diàmetre de 1.9 ± 0.4 nm (figura 11, part superior). Mitjançant l'anàlisi elemental de C, H, N i S, es va poder determinar la quantitat de **33** present a la superfície de la Np (0.95 mmol/g de material nanocomposat). També es va determinar el percentatge de metall en la mostra amb l'anàlisi ICP que va resultar ser del 42.15 %. Quan es va enregistrar l'espectre de ¹H-RMN de **Au_{NP}[33]**, aquest va resultar ser totalment diferent al de l'estabilitzant lliure (figura 11, part inferior), tot i que cal tenir present que, en el millor

dels casos, el material **Au_{NP}[33]** està format tant per el lligand funcionalitzat **33**, com pel dodecantiol, **34**. Els senyals que s'observaven estaven eixamplades respecte a els senyals del dodecantiol lliure. De la mateixa manera que anteriorment aquest eixamplament pot estar provocat per la interacció entre el tiol i la superfície de la Np.



$$\Phi = 1.9 \pm 0.4 \text{ nm}$$

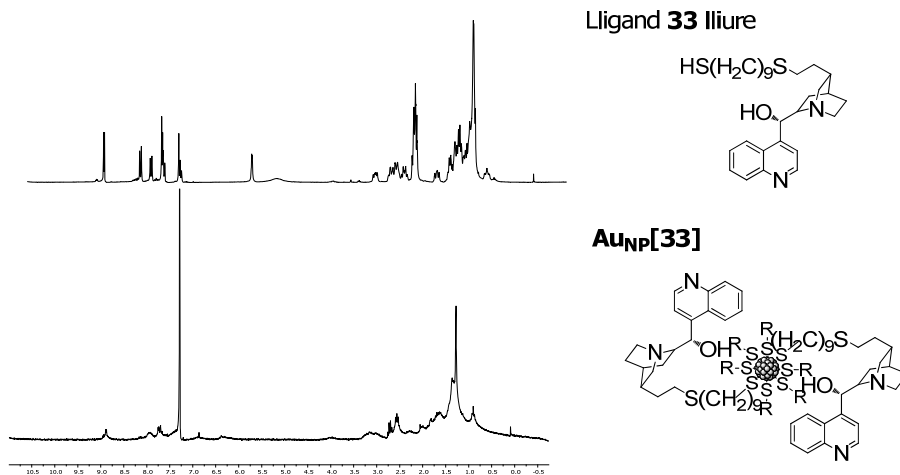


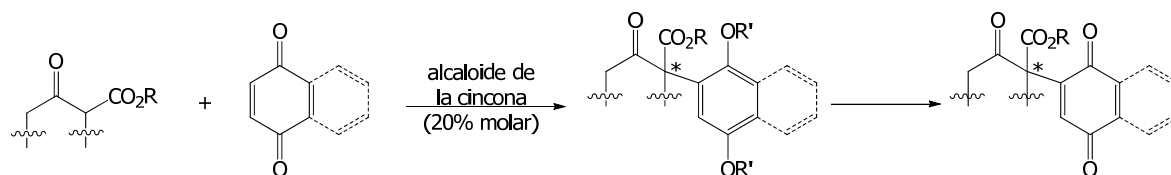
FIGURA 11: Imatges TEM i histograma (part superior), ¹H-RMN de **33** i de **Au_{NP}[33]** (part inferior).

3.2.6. Estudi de l'activitat catalítica del derivat de la cinconina suportat en nanopartícules d'or.

Jørgensen i col·laboradors⁶¹ descriuen l'addició enantioselectiva de β-cetoèsters a quinones catalitzada per alcaloides de la cincona, com a alternativa a les α-arilacions enantioselectives, l'addició es realitza a partir de compostos aromàtics que contenen

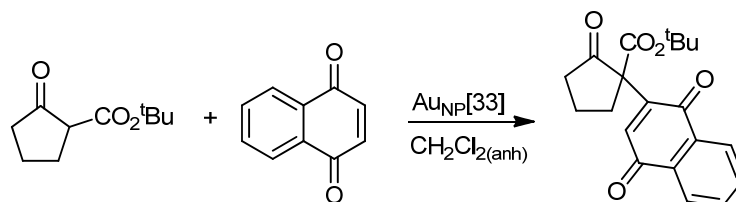
⁶¹Alemán, J.; Richter, B.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5515.

grups electro-donadors (esquema 24). Els millors resultats s'obtenen utilitzant un 20 % molar de quinina a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtenint fins a un 96% ee.



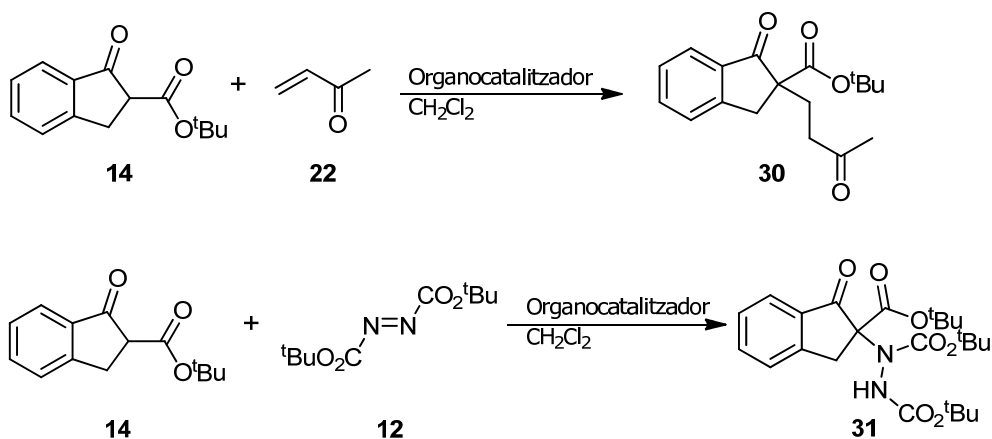
ESQUEMA 24: Addició organocatalítica de β-cetoèster a quinones catalitzada per alcaloides de la cincona.

Basant-nos en aquest estudi, es va iniciar en el grup de recerca un estudi de la enantioselectivitat que proporcionaven les Np d'or estabilitzades amb dodecantiol, **Au_{NP}[33]**, el la reacció d'addició entre la 2-*tert*-butoxicarbonilciclopentanona **14** i la 1,4-naftoquinona en el si de CH_2Cl_2 (esquema 25). Es van assajar diferents condicions (temperatura ambient, -20°C) però en tots els casos la conversió va resultar ser molt baixa.

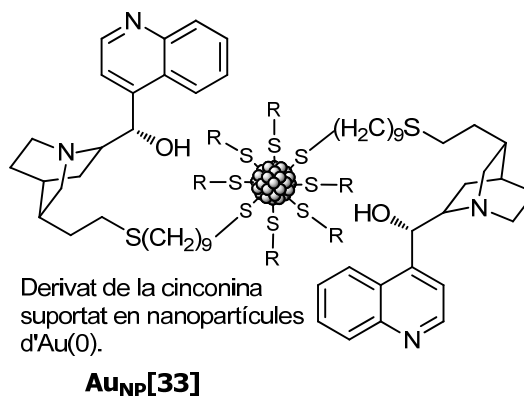
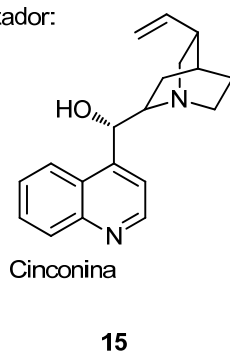


ESQUEMA 25: Addició entre **14** i la 1,4-naftoquinona.

En aquest projecte s'ha volgut continuar amb l'estudi d'aquest organocatalitzador i s'ha provat en diferents reaccions de Michael (esquema 26). El primer que es va realitzar van ser les reaccions ja estudiades anteriorment amb la cinconina⁴⁸, per determinar quin era l'excés enantiomèric que aquest lligand proporcionava i així poder comparar-lo amb el resultat del nou organocatalitzador. (resultats taula 10).



Organocatalitzador:



ESQUEMA 26: Addicions de Michael estudiades amb els organocatalitzadors.

TAULA 10: Resultats obtinguts dels assajos amb els organocatalitzadors.

Nucleòfil	Electròfil	Organocatalitzador	Temp.	Temps ^a	conversió ^b	% ee ^c
		15	Tamb. 0°C	4h ---	100% molt baixa	36% (S) ^d X ^e
		AuNP[33]	Tamb.	1 setmana	baixa	X
		15	Tamb. 0°C	4h ---	100% molt baixa	<10% (P) X
		AuNP[33]	Tamb.	1 setmana	baixa	0%

- a) (---)= temps indeterminat, reacció aturada abans de finalitzar.
 b) Determinació de la conversió per cromatografia de capa prima.
 c) Determinat per HPLC (condicions descrites en 5.2.3.6 i 5.2.3.8. separant l'organocatalitzador amb la centrifuga).
 d) (P) → primer enantiòmer eluït en la columna HPLC. (S) → segon enantiòmer eluït.
 e) (X) → no s'ha determinat.

Els resultats obtinguts no han estat molt bons, ja que per falta de temps només s'han realitzat dos assajos amb el nou catalitzador i no s'han pogut obtenir resultats obsolets.

Així doncs, degut a la manca de temps no s'han realitzat més assajos, però actualment aquests tema s'està treballant dins el grup de recerca per la Lynae en la seva Tesis Doctoral.

4. DESCRIPCIÓ EXPERIMENTAL.

4.1. Equipament tècnic i instrumental.

A continuació es descriuen les característiques del utilatge tècnic i dels equips instrumentals que han estat utilitzats per a la realització d'aquest treball experimental.

Agitador mecànic: de la firma IKA Labortechnik RW 20.

Anàlisis Elemental: Per una banda, els anàlisis de C, H, N, S han estat realitzats al Servei de Microanàlisi Elemental del Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (C.S.I.C.). Per altra banda, l'anàlisi de l'Au s'ha efectuat per la tècnica de plasma d'inducció acoblat (*Inductively Coupled Plasma*, ICP) en un aparell multicanal "Perkin Elmer" model Optima 3200 RL, als Serveis Científicotècnics de la Universitat de Barcelona.

Anhidritzador: de la firma PURE SOLV.

Calefactors, agitadors: de la firma SELECTA i de la firma HEIDOLPH.

Cambra freda: Les reaccions que s'han realitzat a temperatura baixa han estat fetes en la cambra freda de la firma Chiler del departament de Bioquímica de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Cromatografia en capa prima: cromatofolis Scharlau Alugram SIL G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de gruix.

Cromatografia en columna: han estat realitzades sota pressió atmosfèrica amb gel de sílice amb mida de partícula de 40-53 µm i una mesura de porus de 60 Å.

Cromatografia de gasos: cromatògraf de la firma AGILENT TECHNOLOGIES 7890A equipat amb una columna AGILENT HP-5 (30m x 0.320mm x 0.25 µm) y un detector de flama.

Espectroscòpia d'infraroig: espectrofotòmetre modelo Bruker Tensor 27 amb ATR Golden GATE amb finestra de diamant.

Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear: s'han realitzat al Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona en espectròmetres de la firma BRUKER model AC250 (250 MHz per a ^1H -RMN i 62.5 MHz per a ^{13}C -RMN).

HPLC: model Alliance 2690 de la firma Waters. Detector de matriu de diodes model 996 de Waters. Com a fase estacionària s'ha usat tres columnes quirals: Chiral Pak AD-H (0.46 cm ϕ x 25 cm, mida de partícula de 5 μm), Chiral Pak IC (0.46 cm ϕ x 25 cm) i Chiralcel OD (0.46 cm ϕ x 25 cm).

Microscòpia electrònica de transmissió (TEM: *Transmission Electron Microscopy*): La microscòpia electrònica de transmissió s'ha realitzat al Servei de Microscòpia de la Universitat Autònoma de Barcelona amb un microscopi electrònic de transmissió de 200 KV JOEL JEM-2011. Les mostres han estat preparades depositant una gota de suspensió de les nanopartícules en etanol sobre una reixeta de microscòpia de coure recoberta d'un film de carbó amorf de 4-6 nm de gruix, i deixant-les assecar lentament.

Per mesurar el diàmetre de les nanopartícules s'utilitza el programa *Gatan DigitalMicrograph* per Windows. Les dades obtingudes s'expressen en forma d'histograma utilitzant el programa estadístic *OriginPro 8* per Windows.

Punt de fusió: bloc KOFLER de la firma REICHERT.

Rotavapors: de les firmes BÜCHI i HEIDOLPH.

OBSERVACIONS GENERALS:

Dels productes ja descrits a la literatura s'aporten exclusivament les dades físiques i/o espectroscòpiques que són necessàries per a la seva identificació.

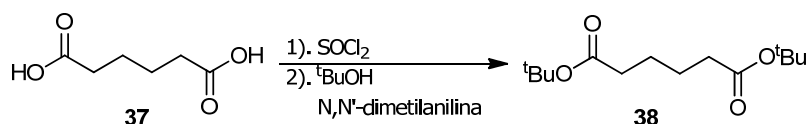
Les destil·lacions de petites mostres s'ha realitzat en un microdestil·lador de boles model KRV/30 de la casa Büchi.

Els dissolvents s'han utilitzat directament o han estat purificats i/o anhidritzats mitjançant procediments estàndards.

Els tamisos moleculars han estat activats a 300 °C durant un mínim de 24 hores prèviament a la seva utilització.

4.2. Catalisi asimètrica amb metalls lantaníds i lligands tipus *pybox* en la reacció de Michael.

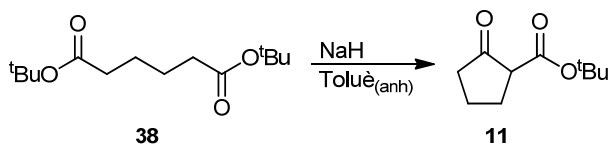
4.2.1. Obtenció de l'adipat de di-*tert*-butil⁶², **38**.



En un baló de reacció es disposen 32.6 mmols (4.76 g) d'àcid adípic, **37**, i 137.5 mmols (10 mL) de clorur de tionil en 15 mL d'una mescla toluè:ciclohexà (2:1). Es refluxa la mescla durant 2-3 hores. Es destil·la el dissolvent a pressió atmosfèrica. S'afegeixen 15 mL més de ciclohexà i es repeteix l'operació de destil·lació fins que restin 5-10 mL de residu. Aquest es dissol en 5 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{anh})$ i s'hi addiciona lentament una solució de 103 mmols (13 mL) de *N,N'*-dimetilanilina, i 106 mmols (10 mL) de *t*BuOH en 5 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{anh})$. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 20 hores. El residu s'extreu en CH_2Cl_2 i es fan successius rentats amb $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, una mescla de NaOH (2M): $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (3:1), una mescla de HCl (1M): $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (2:1), i $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$. L'oli obtingut es purifica per destil·lació al buit i s'obtenen 22.23 mmols (5.74 g, 68% Rdt) del producte **38**.

¹H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.42 (s, 18H, *t*Bu), 1.58 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.19 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).

4.2.2. Obtenció del 2-*tert*-butoxicarbonil-ciclopentanona⁶³, **11**.



En un baló de reacció de 50 mL de capacitat es disposen 37 mmols (1.49 g) de NaH (dispersió en oli mineral al 60%) en 15 mL de toluè_(anh). S'addicionen 18 mmols (4.59 g) de l'adipat de di-*tert*-butil, **38**, dissolt en 10 mL de toluè_(anh). Es refluxa la mescla durant 4 hores. S'addiciona àcid acètic al 10% fins aconseguir un pH àcid (pH=3-4).

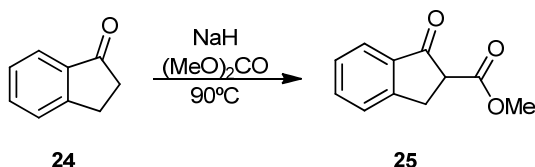
⁶² Babler, J.H.; Sarussi, S.J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3462.

⁶³ Henderson, D.; Richardson, K.A.; Taylor, R.J.K. *Synthesis* **1983**, 997.

Un cop acidificada, s'extreu la fase orgànica i es realitzen successius rentats amb $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ i H_2O . Tot seguit s'evapora el dissolvent i el residu restant es purifica per cromatografia en columna usant una mescla Hexà:AcOEt (5:1) com a eluent. S'obtenen 14.3 mmols (2.63 g, 80% Rdt.) d'un líquid, **11**.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.48 (s, 9H, ^tBu), 1.8-2.4 (m, 6H, $\text{CH}_{2(\text{anell})}$), 3.07 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CHC}(\text{O})$). ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.2, 27.8, 28.3, 38.4, 56.1, 81.9, 169.1, 213.2. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1750, 1716.

4.2.3. Obtenció de 2-metoxycarbonil-1-indanona⁶⁴, **25**.



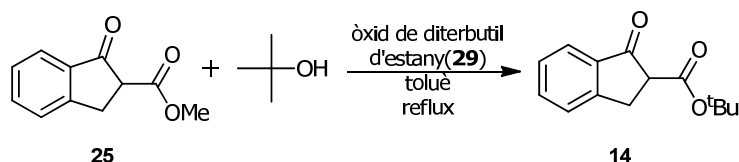
En un baló de reacció de tres boques de 250 mL de capacitat equipat amb un agitador mecànic, es disposen 95 mmols (3.8 g) de NaH (dispersió al 60% en oli mineral) en 653 mmols (55 mL) de dimetilcarbonat. A aquesta mescla s'afegeix gota a gota la solució de indanona, **26** (79 mmols (10.42 g) de **26** en 237 mmols (20 mL) de dimetilcarbonat). L'addició s'ha de realitzar aproximadament en 1 hora. Un cop s'ha addicionat tota la indanona es deixar evolucionar la reacció amb agitació mecànica a 90°C durant 17 hores. Un cop transcorregut aquest temps es basifica el sistema amb NaOH (3M), s'observa la formació d'un sòlid. S'extreu la fase aquosa amb on es troba el nostre producte i es realitzen successius rentats de la fase orgànica amb NaOH (3M). Tot seguit, s'acidifica la fase aquosa amb HCl (1M) i s'extreu el producte en CH_2Cl_2 . S'asseca la fase orgànica amb Na_2SO_4 , tot seguit s'evapora el dissolvent. La purificació del producte es realitza mitjançant una recristal·lització en CH_2Cl_2 -hexà. S'obtenen 58.09 mmols (11.04 g, 74% Rdt.) d'un sòlid blanc, **25**.

P.f.: 55-57°C. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.38 (dd, $J = 8.3$ i 17.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 4.1$ i 17.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 4.1$ i 8.27 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz,

⁶⁴Combinación de: Coward. M. D. *J. med. Chem*, **2008**, *51*, 6547. Tesis doctoral Josep Comelles I Espuga.

^1H). ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.6, 53.2, 53.5, 125.1, 127.0, 128.2, 135.6, 135.9, 154.0, 170.0, 199.8. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1732, 1704.

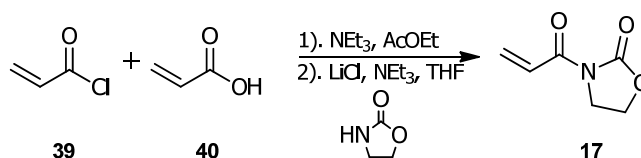
4.2.4. Obtenció de 2-*tert*-butoxicarbonil-1-indanona⁶⁵, **14**.



En un baló de 250 mL s'introdueixen 10 mmols (2 g) del compost **25**, 105 mmols (10 mL) de *tert*-butanol i 1 mmols (0.26 g) d'òxid de diterbutil d'estany, **29**. Com a dissolvent s'utilitzen 105 mL de toluè. La mescla de reacció es reflueix amb forta agitació. L'evolució de la reacció es controla per capa prima i un cop aquesta finalitza s'evapora el dissolvent. El producte es purifica per cromatografia en columna de sílica-gel usant una mescla Hexà:AcOEt (10:1). S'obtenen 8.2 mmols (1.90 g, 95 % Rdt.) d'un oli amb un to rosat, **14**.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (s, 9H), 3.33 (dd, $J = 8.2$ i 17.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 3.7$ i 17.3 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 4.0$ i 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.15, 168.45, 153.80, 135.34, 127.78, 126.64, 124.68, 82.16, 54.49, 30.44, 28.61, 28.14. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1736, 1707.

4.2.5. Obtenció de la *N*-acrilòiloxazolidinona⁶⁶, **17**.



⁶⁵ Alexander, M.R. Smith; Denis Billen, King Kuok (Mimi) Hii. *Chem. Commun.* **2009**, 3925-3927 / 3925.

⁶⁶ (a) Evans, D.A.; Miller, S.J.; Lectka, T.; Peter von Matt. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559. (b) Narasaka, K.; Iwasara, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340-5345.

En un baló de 250 mL de capacitat es disposen 125 mL de AcOEt i 25 mmols (1.72 mL) d'àcid acrílic, **40**, la solució es porta a 0 °C. Quan la temperatura és la esmentada s'afegeixen 25 mmols (3.5 mL) de NEt₃ i 25 mmols (2.02 mL) de clorur d'acrilòil, **39**. La mescla es manté sota a agitació durant 2 hores. Es filtra i tractem la fracció líquida on es troba el composts que ens interessa. S'evapora el dissolvent, tot seguit s'afegeix 50 mL d'hexà, es filtra de nou, per eliminar impureses, i s'evapora altre cop. El residu es dissol en 5 mL de THF i s'addiciona a una solució de 20 mmols (1.74 g) de 2-oxazolidina, 25 mmols (1.06 g) de LiCl i 25 mmol (3.5 mL) de NEt₃ en 18 mL de THF. Es manté el sistema sota agitació magnètica durant 4 hores. S'evapora el dissolvent, s'extreu el residu en CH₂Cl₂ i es fan successius rentats amb HCl (1M), NaHCO_{3(aq)} i NaCl_(aq). S'asseca la fase orgànica amb Na₂SO_{4(anh)} i s'evapora el dissolvent. El cru es recristal·litza en hexà:AcOEt, dissolent en el mínim volum de AcOEt el nostre producte i afegint Hexà fins veure que la solució s'enterboleix, per últim es deixa reposar la mescla a baixa temperatura per facilitar la cristal·lització del compost. S'obtenen 15.0 mmols (2.11 g, 75% Rdt.) d'un sòlid blanc, **17**.

P.f.: 83-84°C (AcOEt). **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH₂N), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂O), 5.89 (dd, *J* = 1.8 i 10.5 Hz, 1H, CH_(cis)), 6.65 (dd, *J* = 1.8 i 17.0 Hz, 1H, CH_(trans)), 7.48 (dd, *J* = 10.5 i 17.0 Hz, 1H, CHCO). **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 43.0, 62.6, 127.4, 132.2, 153.8, 165.5. **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1766, 1676, 1612, 1390, 1231, 1022.

4.2.6. Procediment general per a la reacció d'addició de Michael catalitzada per triflats de metalls lantànids amb lligands tipus *pybox*.

a) Procediment per a realitzar la reacció de referència.

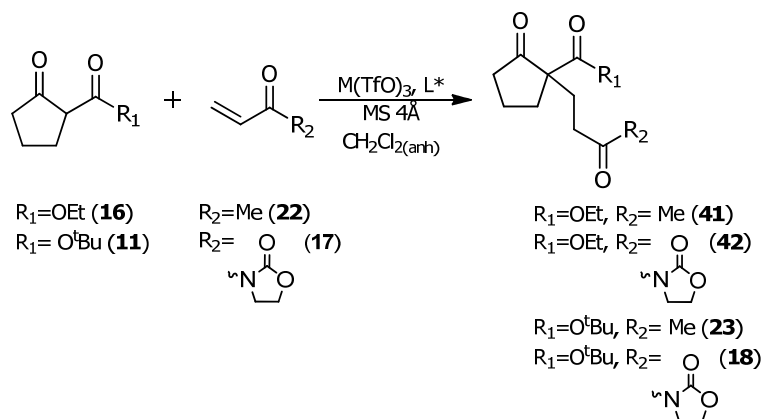
En un tub Schenk de 2 mL de capacitat es disposen sota atmosfera anhidre d'argó tamisos moleculars de 4 Å, 0.017 mmols de M(OTf)₃, 0.2 mmols del β-cetoester i 0.32 mmols de l'acceptor de Michael en 1.5 mL de CH₂Cl_{2(anh)}. La reacció es manté el temps necessari a temperatura ambient, la conversió de la reacció és monotoritzada per cromatografia en capa prima. El cru resultant es cromatografia en columna usant mescles d'Hexà:AcOEt com a eluent, s'evapora el dissolvent i s'analitza la mostra per HPLC.

b) Procediment per a realitzar les addicions de Michael asimètriques.

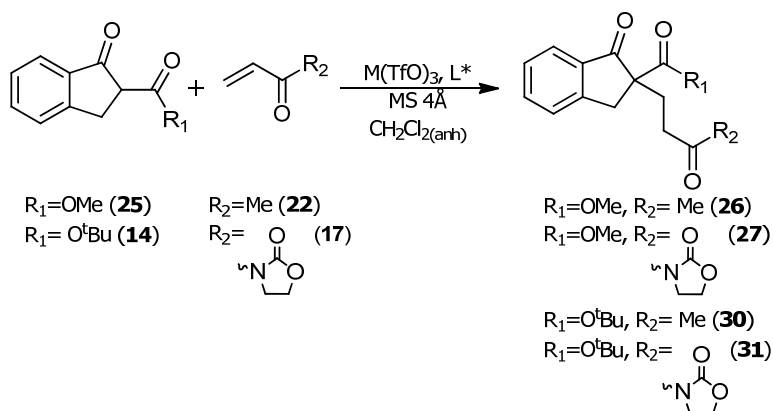
En un tub Schlenk de 2 mL de capacitat es disposen sota atmosfera anhidre d'argó tamisos moleculars de 4 Å, 0.017 mmols de $M(\text{OTf})_3$ (8.5 % mol), i 0.023 mmols de lligand tipus pybox (11.35 % mol) en 1.5 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2(\text{anh})$. Es manté el sistema agitant durant 20 min. Un cop condicionat el sistema a la temperatura adequada, s'addicionen 0.2 mmols del β -cetoester, seguit de 0.32 mmols de l'acceptor de Michael. La reacció es manté el temps necessari a la temperatura adequada, la conversió de la reacció és monitoritzada per cromatografia en capa prima. Un cop finalitza la reacció es filtra amb celite per eliminar el metall, s'evapora el dissolvent i s'analitza la mostra per HPLC.

Tres tipus de sistema:

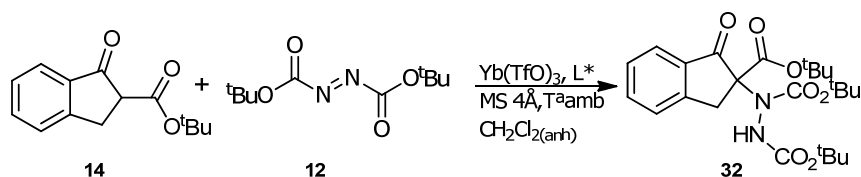
Sistema 1: catàlisi asimètrica ens les addicions de Michael entre els β -cetoesters **16** i **11** amb els acceptors de Michael **22** i **17**.



Sistema 2: catàlisi asimètrica en les addicions de Michael entre els β -cetoesters **25** i **14** amb els acceptors de Michael **22** i **17**.

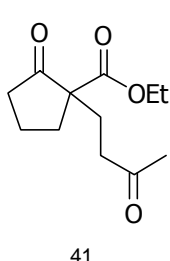


Sistema 3: catàlisi asimètrica en les addicions de Michael entre el β -cetoesters **14** amb l'acceptor de Michael **12**.



4.2.7. Obtenció del 2-etoxicarbonil-2-(3-oxobutil)ciclopentanona, **41**.

A partir del procediment a, explicat anteriorment en l'apartat 4.2.6 d'aquests treball, s'obté el producte racèmic **41**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (2:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 1.16 mmols (261.3 mg, 58% Rdt.) d'un oli, **41**.

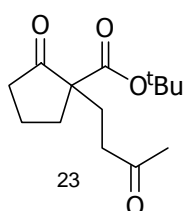


Rf: 0.5. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.81-2.08 (m, 5H), 2.12 (s, 3H, CH_2COCH_3), 2.21-2.52 (m, 4H), 2.69 (ddd, $J = 5.8, 9.5$ i 17.7 Hz, 1H, CHHCOCH_3), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3). ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.5, 20.0, 27.4, 30.3, 34.8, 38.4, 39.3, 59.4, 61.8, 171.8, 208.2, 215.3. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2938, 1747, 1449, 1407, 1260, 1166, 1030.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi i com a lligand el *ip*-pybox o *ph*-pybox. Un cop tractades les reaccions s'analitzen per HPLC amb diferents fases estacionaries i mescles d'eluent per analitzar l'excés enantiomèric. No es va obtenir cap resultat.

4.2.8. Obtenció del 2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-oxobutil) ciclopentanona, **23**.

A partir del procediment a, explicat anteriorment, s'obté el producte racèmic **23**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (4:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 1.59 mmols (406.2 mg, 81% Rdt.) d'un oli, **23**.



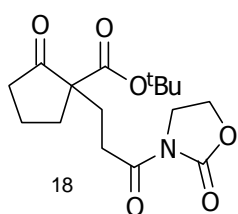
Rf: 0.14. ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.40 (s, 9H), 1.82-2.00 (m., 5H), 2.11 (s, 3H), 2.23-2.40 (m, 4H), 2.70 (ddd, $J = 5.6, 9.9$ i 17.7 Hz, 1H). ^{13}C RMN (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.0, 27.4, 28.3, 30.3, 35.0, 38.4, 39.3, 59.9, 82.4, 171.1, 208.4, 215.6. IR

(ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2932, 1745, 1710, 1368, 1253, 1140, 845.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi i com a lligand el *ip*-pybox o *ph*-pybox. Un cop tractades les reaccions s'analitzen per HPLC amb diferents fases estacionaries i mescles d'eluent per analitzar l'excés enantiomèric. No es va poder separar els enantiòmers. Es provà de determinar l'excés enantiomèric per integració diferenciada de la senyal del protó metilènic en posició α (ddd a 2.70 ppm) del grup metilcetona, usant el reactiu lantànid de desplaçament quiral Eu(hfc)₃(ref). Però en aquests cas tampoc es va arribar a separar els enantiòmers.

4.2.9. Obtenció de N-[3-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl] - 2-oxazolidinona, 18.

A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **18**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (2:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 1.7 mmols (555.2 mg, 85% Rdt.) d'un oli, **18**.

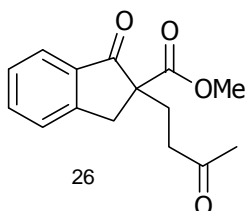


¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.42 (s, 9H, ^tBu), 1.93 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 5.4, 10.1 i 17.3 Hz, 1H, CHHC(O)N), 3.15 (ddd, J = 5.6, 10.1 i 17.2 Hz, 1H, CHHC(O)N), 3.98 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH₂N), 4.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H, CH₂O). ¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.3, 27.4, 27.6, 30.6, 33.4, 37.6, 42.3, 59.5, 61.8, 81.9, 153.2, 170.0, 172.5, 214.7. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 2975, 2930, 1773, 1744, 1720, 1690, 1386, 1365, 1222, 1143, 1103, 1038, 1008, 761.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi o triflat d'escandi i com a lligand el *ip*-pybox. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel Daicel-OD (0.46 cm ϕ x 25 cm) i una barreja de Hexà:Isopropanol (80:20) amb un flux 1 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =17.29 min i t_r =24.14 min. La reacció amb el lligand quiral *ip*-pybox ha obtingut un excés enantiomèric moderat del 33% en el primer pic.

4.2.10. Obtenció del 2-metoxycarbonil-2-(3-oxobutil)-1-indanona, 26.

A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **26**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (2:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 0.17 mmols (43.3 mg, 83% Rdt.) d'un oli, **26**.

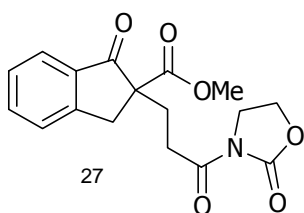


Rf: 0.16. **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.11 (s, 3H, COCH₃), 2.22 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.03 (d, *J*=17.4 Hz, 1H, un protó de l'anell de la cetona), 3.64 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H, un protó de l'anell de la cetona), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 7.40 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, anell aromàtic), 7.46 (d, *J*=7.7 Hz, 1H, anell aromàtic), 7.63 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, anell aromàtic), 7.76 (d, *J*=7,7 Hz, 1H, anell aromàtic). **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.4, 29.7, 37.6, 38.6, 52.5, 58.9, 124.7, 126.2, 127.8, 134.8, 135.3, 152.3, 171.4, 202.0, 207.2. **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3015, 2962, 2940, 2850, 1734, 1712, 1245, 1170, 753.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi i com a lligand el *ip*-pybox o *ph*-pybox. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel AD-H (0.46 cm φ x 25 cm) i una barreja de hexà:isopropanol (90:10) amb un flux 1 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a *t_r*=15.21 min i *t_r*=17.72 min. En cap dels casos provats no s'ha observat cap excés enantiomèric.

4.2.11. Obtenció del metil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 27.

A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **27**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (1:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 0.15 mmols (49.9 mg, 75% Rdt.) d'un oli, **27**.



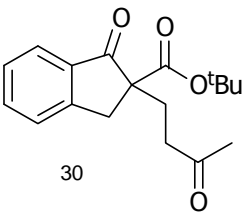
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.18 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (d, *J*=22.2 Hz, 1H), 3.99 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 4.39 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.40 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.6 Hz, 1H). **¹³C RMN (62.5 MHz,**

CDCl₃) δ (ppm): 29.3, 31.1, 37.0, 42.7, 53.0, 59.7, 62.2, 125.1, 126.6, 128.1, 135.0, 135.7, 152.4, 153.6, 171.3, 172.4, 202.0.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi i com a lligand el *ip*-pybox o *ph*-pybox. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel OD (0.46 cm ϕ x 25 cm) i una barreja de hexà:isopropanol (75:25) amb un flux 0.8 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =47.84 min i t_r =55.76 min. En cap dels casos provats no s'ha observat cap excés enantiomèric.

4.2.12. Obtenció del 2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)-1-indanona, 30.

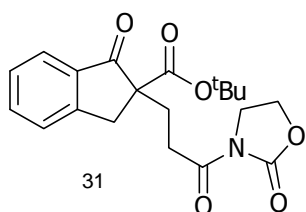
A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **30**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (5:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 0.17 mmols (52.6 mg, 87% Rdt.) d'un oli, **30**.

 **¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.39 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 2.42 - 2.71 (m, 2H), 3.00 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H). **¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 28.0, 28.5, 30.0, 30.1, 38.1, 39.0, 60.0, 82.2, 124.9, 126.5, 127.9, 135.4, 152.8, 170.3, 202.9, 207.9. **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1736, 1713, 1607.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi combinat amb els diferents lligands mostrats en la figura 5. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel AD-H (0.46 cm ϕ x 25 cm) i una barreja de Hexà:Isopropanol (92:08) amb un flux 1 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =10.26 min i t_r =11.01 min. La reacció amb el lligand quiral *ip*-pybox ha obtingut un excés enantiomèric moderat del 60% en el primer pic.

4.2.13. Obtenció del *tert*-butil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indenona-2-carboxilat, 31.

A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **31**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (1:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 0.17 mmols (63.1 mg, 84% Rdt.) d'un oli, **31**.



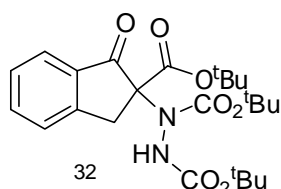
¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (s, 9H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 14.0, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 10.7, 5.2 Hz, 1H), 3.20 – 3.05 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.62, 169.68, 153.74, 143.38, 135.62, 135.29, 129.54, 127.96, 126.96, 126.68, 124.85, 120.88, 102.32, 53.25, 52.96, 51.39, 32.62, 30.37. IR (ATR) ν (cm⁻¹): 1774, 1732, 1701.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi combinat amb els diferents lligands mostrats en la figura 5. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel OD (0.46 cm φ x 25 cm) i una barreja de hexà:isopropanol (95:05) amb un flux 1 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a *t_r*=22.93 min i *t_r*=30.26 min. La reacció amb el lligand quiral ph-pybox ha obtingut un excés enantiomèric bastant bo, del 86% en el primer pic.

4.2.14. Obtenció del di-*tert*-butil-1-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-oxo-2,3,-dihidro-1-inden-2-il) hidrazin-1,2-dicarboxilat, 32.

A partir del procediment a, utilitzant triflat d'iterbi com a catalitzador, s'obté el producte racèmic **32**. El cru resultant és cromatografia per columna de sílice-gel amb una mescla (5:1) d'Hexà: AcOEt, s'obtenen 0.17 mmols (78.2 mg, 85% Rdt.) **32**.

En aquests cas, en els espectres enregistrats s'observa la presència d'impureses com l'azodicarboxilat de diterbutil lliure.



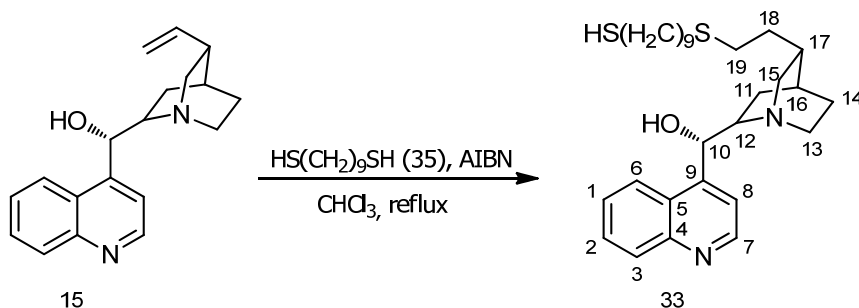
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.57 – 1.21 (m, 41H), 3.73 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H). **^{13}C RMN (62.5 MHz,**

CDCl_3) δ (ppm): 207.3, 200.2, 168.4, 155.3, 153.8, 135.3, 134.7, 127.7, 127.4, 126.8, 126.6, 124.6, 123.8, 84.0, 82.1, 80.6, 31.3, 30.4, 28.1, 25.8. **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 1711.

A través del procediment b, es realitzen les reaccions asimètriques utilitzant com a metall el triflat d'iterbi combinat amb els diferents lligands mostrats en la figura 5. L'excés enantiomèric s'analitza per HPLC usant com a fase estacionària la columna Chiralcel IC (0.46 cm ϕ x 25 cm) i una barreja de hexà:isopropanol (95:05) amb un flux 0.8 mL/min com a fase mòbil. S'observa dos pics separats amb recuperació de la línia de base a t_r =15.9 min i t_r =29.6 min. La reacció amb els lligand quiral ip-pybox, ph-pybox i el **7e**, han obtingut uns excés enantiomèric molt bons, del 80% en el primer pic, del 95% en el primer pic i del 75% en el primer pic, respectivament.

4.3. Catàlisi asimètrica de la reacció de Michael amb organocatalitzadors.

4.3.1. Obtenció de 11-(9-mercaptononiltio)-10,11-dihidrocinconina, **33**.

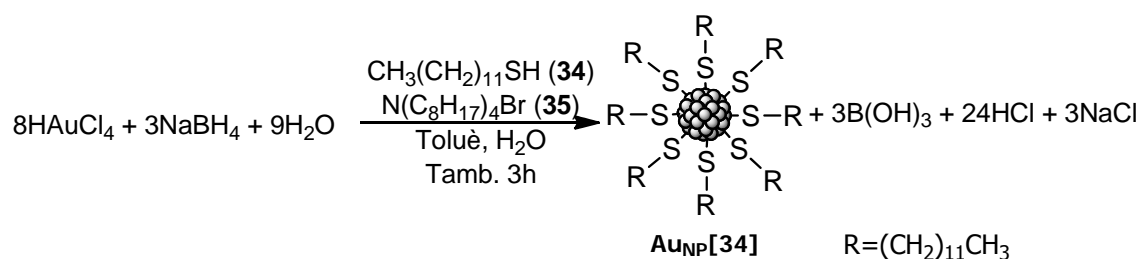


En un tub Schlenk de 100 mL de capacitat, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica, s'introdueix 1.03 mmols (0.30 g) de cinconina, 0.26 mmols (0.043 g) de AIBN i 8.22 mmols (1.7 mL) de 1,9-nonanditiol en 24 mL CHCl_3 anhidre. Es deixa evolucionar la reacció durant 24 h a reflux, i un cop transcorregut el temps es deixa refredar i s'evapora el dissolvent amb buit. El cru es purifica per cromatografia

en columna amb gel de sílice a pressió eluint amb $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ (38/1/1). S'obté 0.34 g (64% Rdt.) d'un sòlid blanc, **33**.

Pf.: 146-148°C. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (m, 1H, ($\text{C}_{(11)}\text{H}$)), 1.29 (m, 14H), 1.60 (m, 7H), 1.74 (m, 2H), 2.01 (t, $J=11.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{(11)}\text{H}$), 2.46 (m, 6H, (SCH_2)), 2.69 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.95 (m, 1H, ($\text{C}_{(12)}\text{H}$)), 3.27 (m, 1H), 5.27 (s, 1H, (OH)), 5.77 (s, 1H, ($\text{C}_{(10)}\text{H}$)), 7.23 (m, 1H, (anell aromàtic)), 7.58 (m, 2H, (anell aromàtic)), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, (anell aromàtic)), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, (anell aromàtic)), 8.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, ($\text{C}_{(7)}\text{H}$)). ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20.3, 24.7, 26.4, 26.8, 28.4, 29.0, 29.1, 29.3, 29.5, 29.7, 30.3, 32.3, 32.4, 34.1, 34.6, 50.2, 50.8, 60.1, 71.3, 118.4, 123.0, 125.6, 126.7, 129.1, 130.3, 148.1, 149.4, 150.1. IR (ATR) ν cm^{-1} : 2919, 2851, 1462, 1107, 759.

4.3.2. Obtenció de nanopartícules d'or estabilitzades amb dodecantiol⁶⁷. Au_{NP} [34].

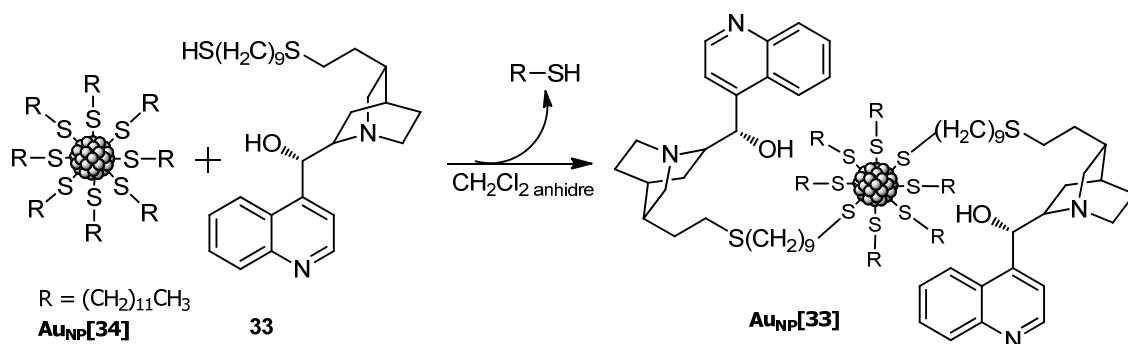


En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix 3.36 mmols (1.84 g) de $\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4\text{Br}$ i 14 mL de toluè. Sobre aquesta solució s'afegeix una dissolució de HAuCl_4 0.91 mmols (0.36 g,) en H_2O (30 mL). S'agita les dues fases fins que el HAuCl_4 es transfereix a la fase orgànica, és a dir, fins que la fase orgànica passa a tenir color vermell. A continuació, s'afegeix 0.83 mmols (0.20 mL) de dodecantiol. Gota a gota s'afegeix una solució aquosa de NaBH_4 , 10.07 mmols (0.381 g) en un període de una hora. Es deixa evolucionar la reacció durant tres hores. Un cop transcorregut el temps es separen les dues fases, i es redueix el volum de la fase orgànica fins a uns 10 mL. S'afegeix 400 mL d'EtOH i es deixa reposar tota una nit a -18°C . El precipitat es separa per filtració i es renta amb EtOH. El producte es dissol en 10 mL de toluè i es torna a fer precipitar en 400 mL de EtOH a -18°C repetint el mateix procediment que anteriorment.

⁶⁷ Bethell, D.; Brust, M.; Schiffrin, D. J.; Walker, M.; Whyman, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 801

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): es veuen dos singlets eixamplats a 0.91 (CH_3) i 1.30. TEM: $\varnothing = 2.1 \pm 0.3$ nm.

4.3.3. Obtenció de nanopartícules d'or estabilitzades amb el derivat de la cincona **33**, $\text{Au}_{\text{NP}}[\mathbf{33}]$.



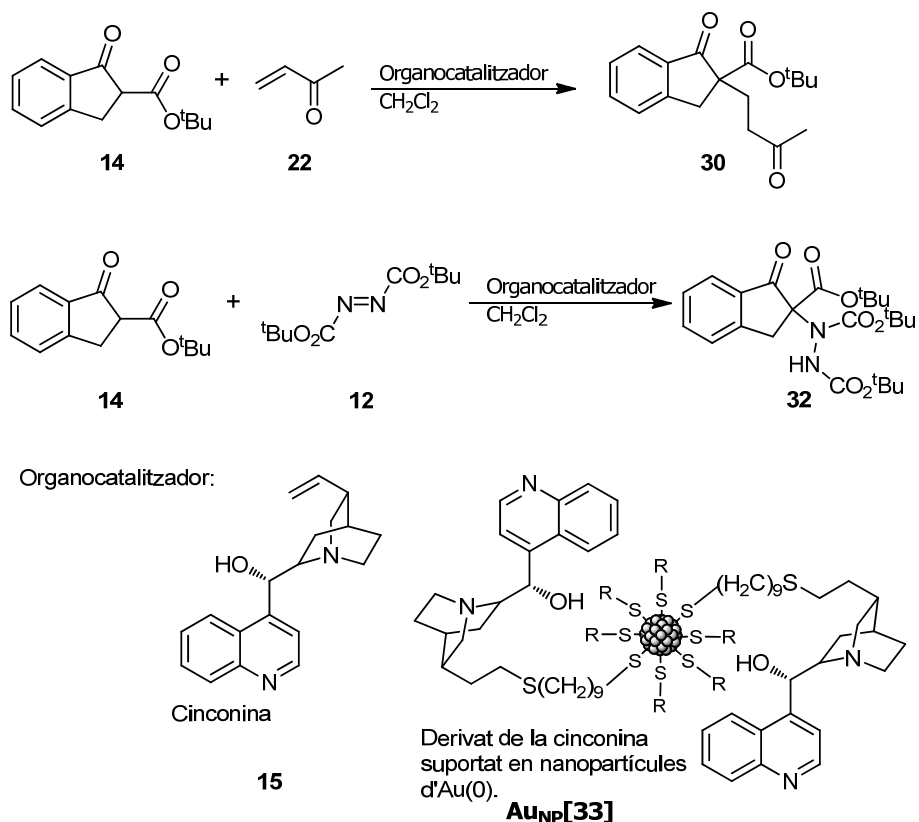
En un tub Schlenk de 50 mL de capacitat, s'introdueix 0.67 mmols (0.54 g de tiol en les Np suposant que estan compostes per 75% Au i 25% tiol per pes) de $\text{Au}_{\text{NP}}[\mathbf{34}]$, i 0.64 mmols (0.32g) del derivat de cinconina, **33**, en 20 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es deixa evolucionar la reacció sota atmosfera de nitrogen i agitació magnètica durant 3 dies. S'evapora el dissolvent i s'extreu l'excés de tiol en un Soxhlet amb èter durant una nit. Es dissol el producte en CH_2Cl_2 i s'evapora el dissolvent. Així, s'obté 0.80 g de $\text{Au}_{\text{NP}}[\mathbf{33}]$.

AE trobat: Au 42.15 %, C 44.02 %, N 2.65 %, H 6.42 %, S 6.00 % (0.95 mmol de **33**/g de $\text{Au}_{\text{NP}}[\mathbf{33}]$). TEM: $\varnothing = 1.9 \pm 0.4$ nm.

4.3.4. Procediment general per a la reacció d'addició de Michael catalitzada per organocatalitzadors.

En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica, s'introdueix 0.2 mmols de β -cetoester, 0.32 mmols de acceptor de Michael i 0.02 mmols d'organocatalitzador, tot en 2 mL de CH_2Cl_2 . La reacció es manté el temps necessari a la temperatura adequada, la conversió de la reacció és monitoritzada per cromatografia en capa prima. El cru resultant es cromatografia en columna usant mesclres d'Hexà:AcOEt com a eluent.

Els sistemes estudiats han estat:



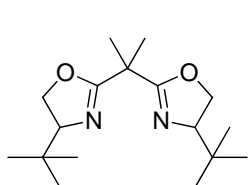
L'excés enantiomèric s'analitza segons les condicions descrites en els apartats 4.2.12. i 4.2.14. respectivament. Però en lloc de filtrar per celite el metall, el que es realitza és una separació del producte final de l'organocatalitzador **Au_{NP}[33]** per centrifuga.

5. CONCLUSIONS.

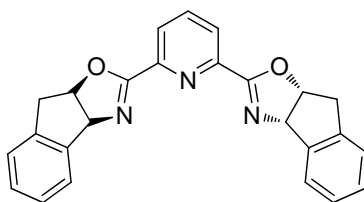
De tots els resultats obtinguts en aquest Màster en Experimentació Química es conclou que:

- S'ha optimitzat la reacció asimètrica d'addició de Michael catalitzada per lantànids i els auxiliars quirals del tipus "pybox", arribant a la conclusió que els substrats amb major impediment estèric proporcionen més enantioinducció en la reacció. Així doncs, aquests sistemes catalítics han donat molt bons resultats tant a nivell de rendiment químic com d'enantioselecció. Els millors resultats obtinguts han estat amb l'acceptor de Michael azodicarboxilat de diterbutil obtenint fins a un 95% e.e.
- S'ha posat a punt un mètode per a preparar el nou organocatalitzador derivat de la cinconina suportat en nanopartícules d'Au(0), **Au_{NP}[33]**.
- S'han iniciat els estudis de les reaccions asimètriques d'addició de Michael, estudiades anteriorment, catalitzades per l'organocatalitzador derivat de la cinconina. De moment no es poden donar resultats obsolets sobre aquests tema d'estudi.

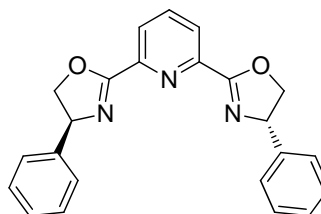
6. ÍNDEX DE FÓRMULES.



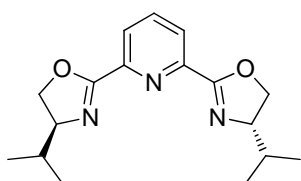
3



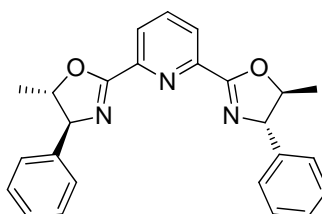
4



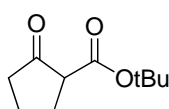
7a



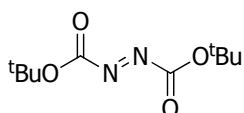
7d



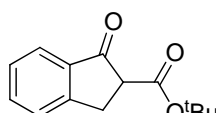
7e



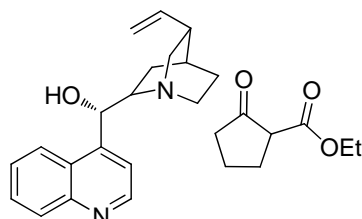
11



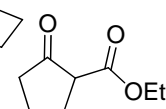
12



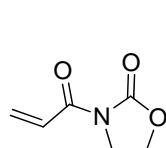
14



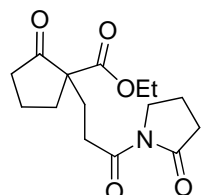
15



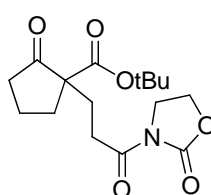
16



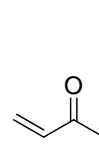
17



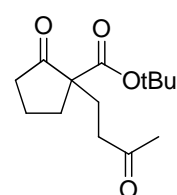
18



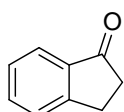
19



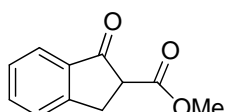
22



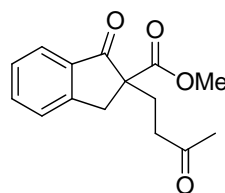
23



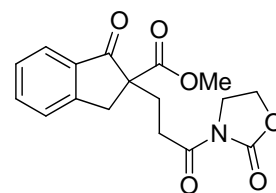
24



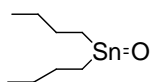
25



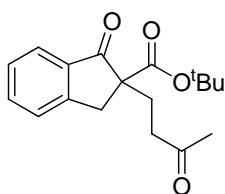
26



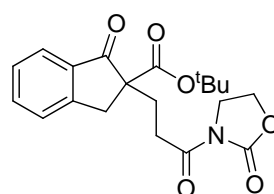
27



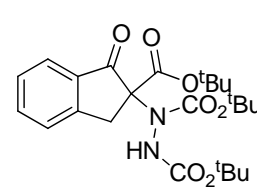
29



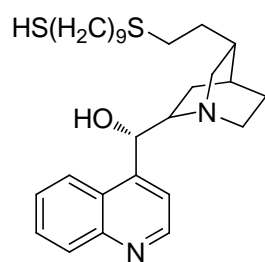
30



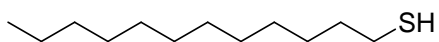
31



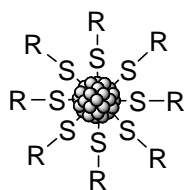
32



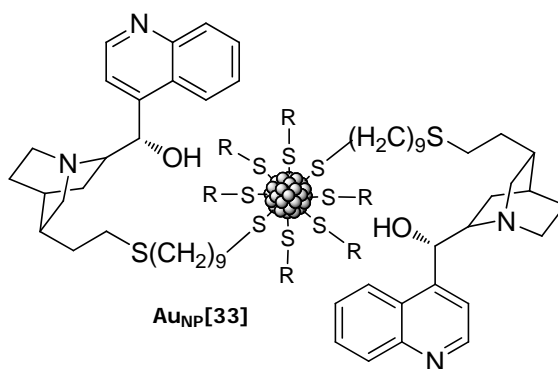
33



34



R = (CH₂)₁₁CH₃
Au_{NP}[34]



Au_{NP}[33]



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

**ANNEX:
COL·LECCIÓ D'ESPECTRES**

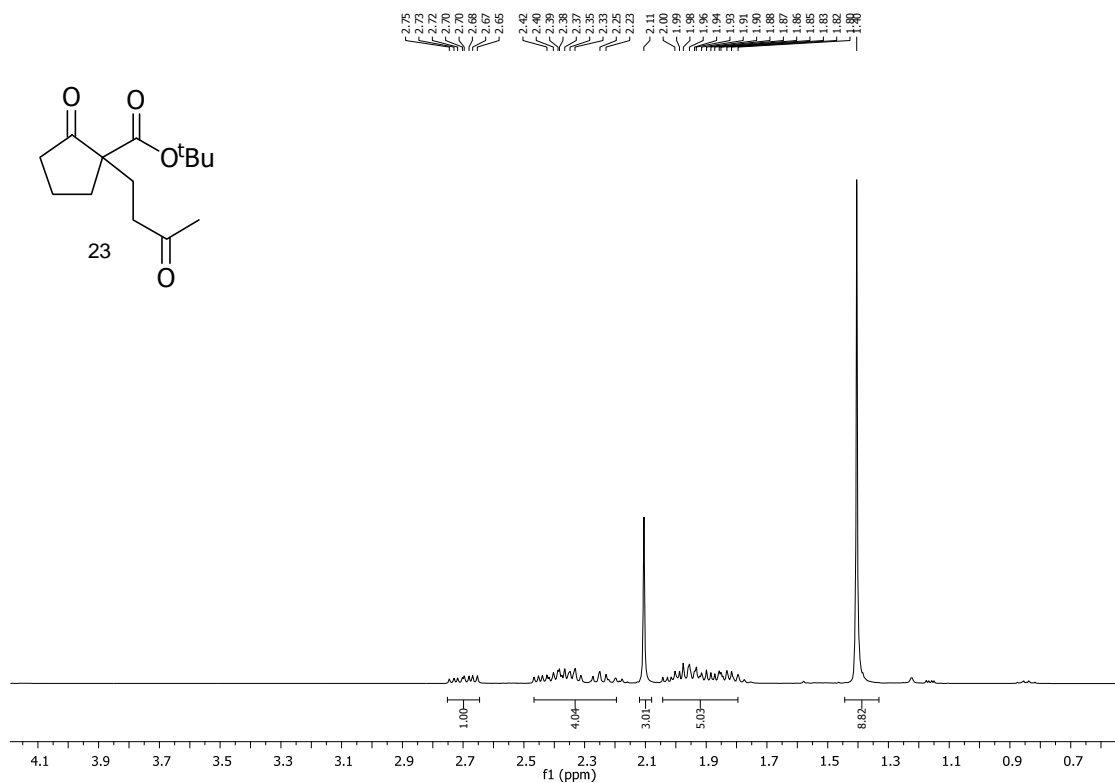
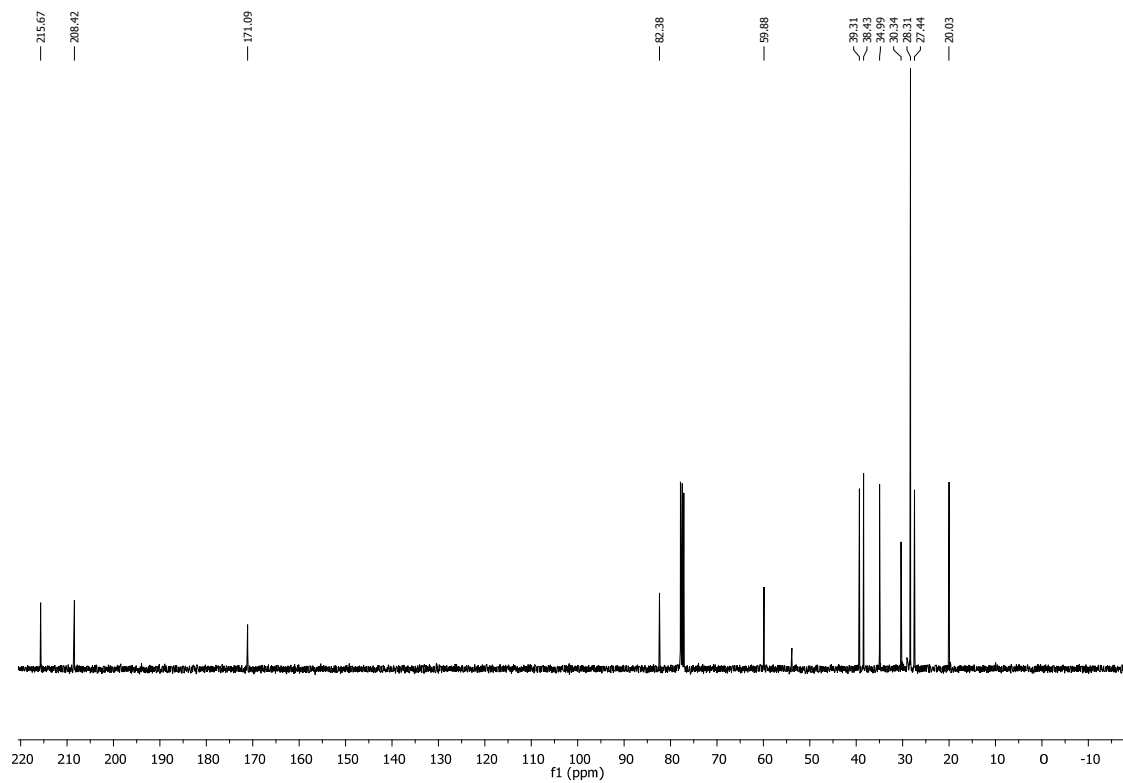
MEMÒRIA DEL MÀSTER EN EXPERIMENTACIÓ QUÍMICA.
Química Orgànica.

Anna Santillana Altimira
Setembre 2011

Índex

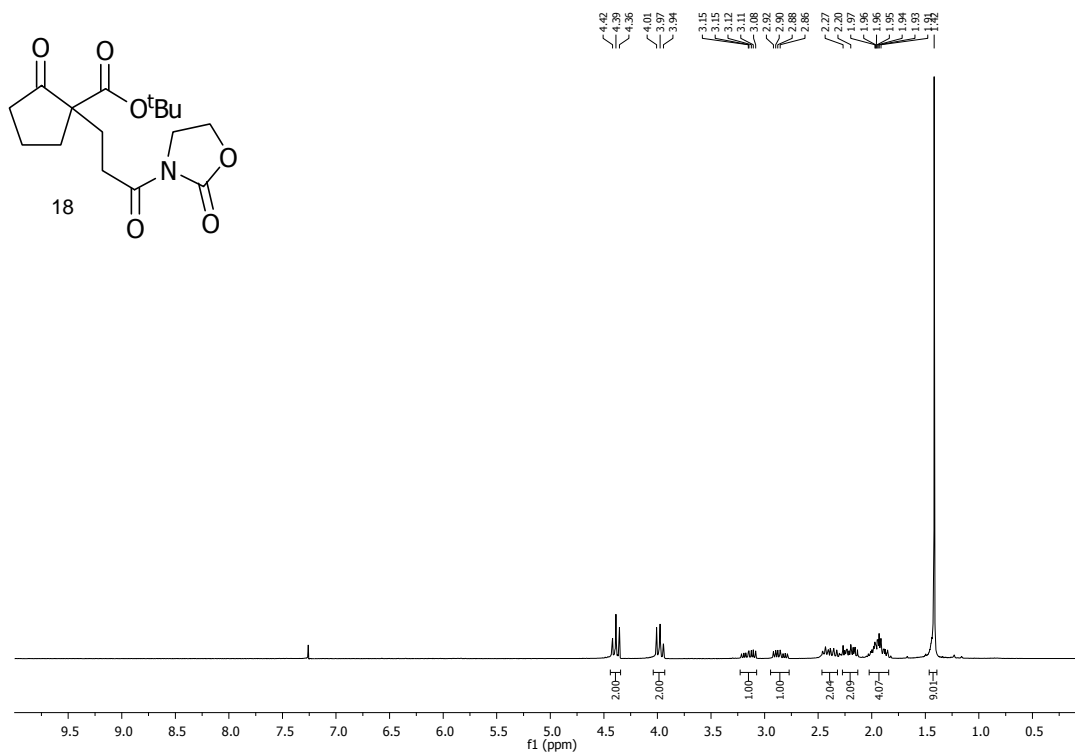
Annex: col·lecció d'espectres.

1. Espectres del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)-ciclopentanona, 23.	I
2. Espectres del N-[3-(1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 18.	II
3. Espectres del 2-metoxycarbonil-2-(3-oxobutil)indan-1-ona, 26.	III
4. Espectres i cromatogrames del metil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 27.	IV
5. Espectres i cromatogrames del 2- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-(3-oxobutil)-1-ona, 30.	V
6. Espectres i cromatogrames del <i>tert</i> -butil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 31.	VIII
7. Espectres i cromatogrames del di- <i>tert</i> -butil-1-(2-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1-indan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilat, 32.	XI
8. Espectres del 2-terbutoxicarbonil-1-indanona, 14.	XV
9. Espectres de 11-(9-mercaptononiltio)-10,11-dihidrocinconina, 33.	XVII

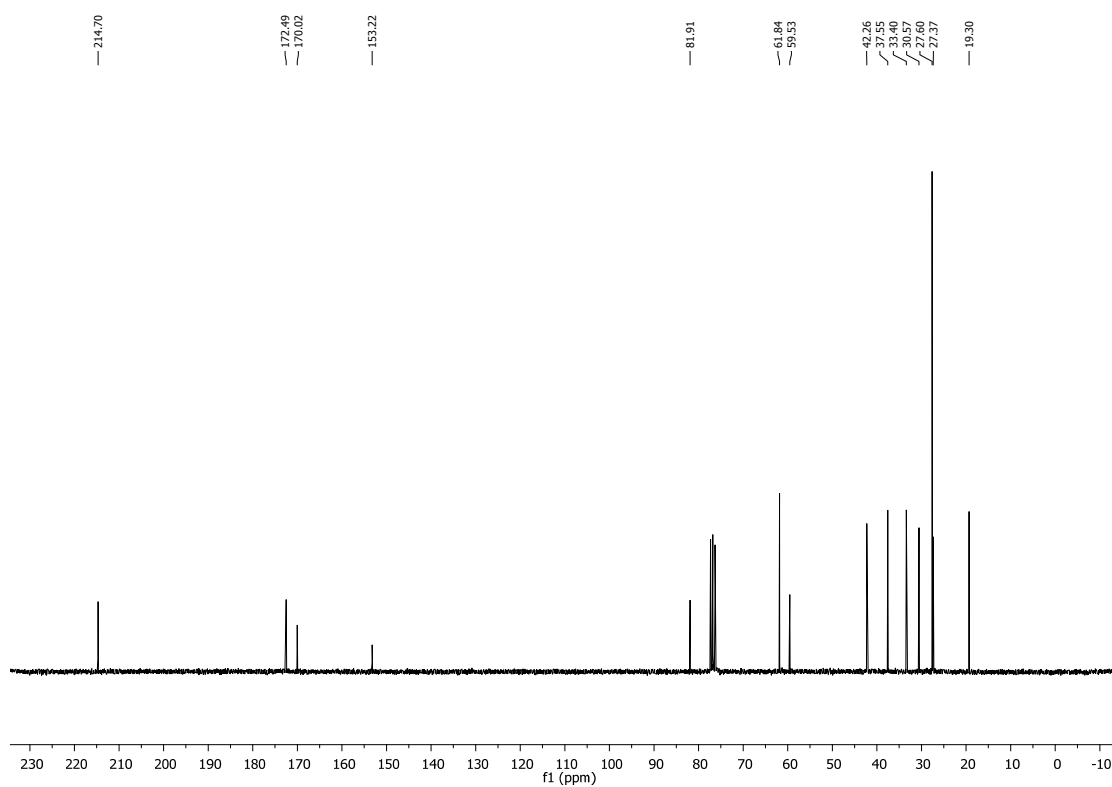
1. Espectres del 2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-oxobutyl) ciclopentanona, 23.1.1. ^1H RMN (360 MHz, CDCl_3)1.2. ^{13}C RMN (90 MHz, CDCl_3).

2. Espectres del N-[3-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-oxociclopentil)propanoïl]-2-oxazolidinona, 18.

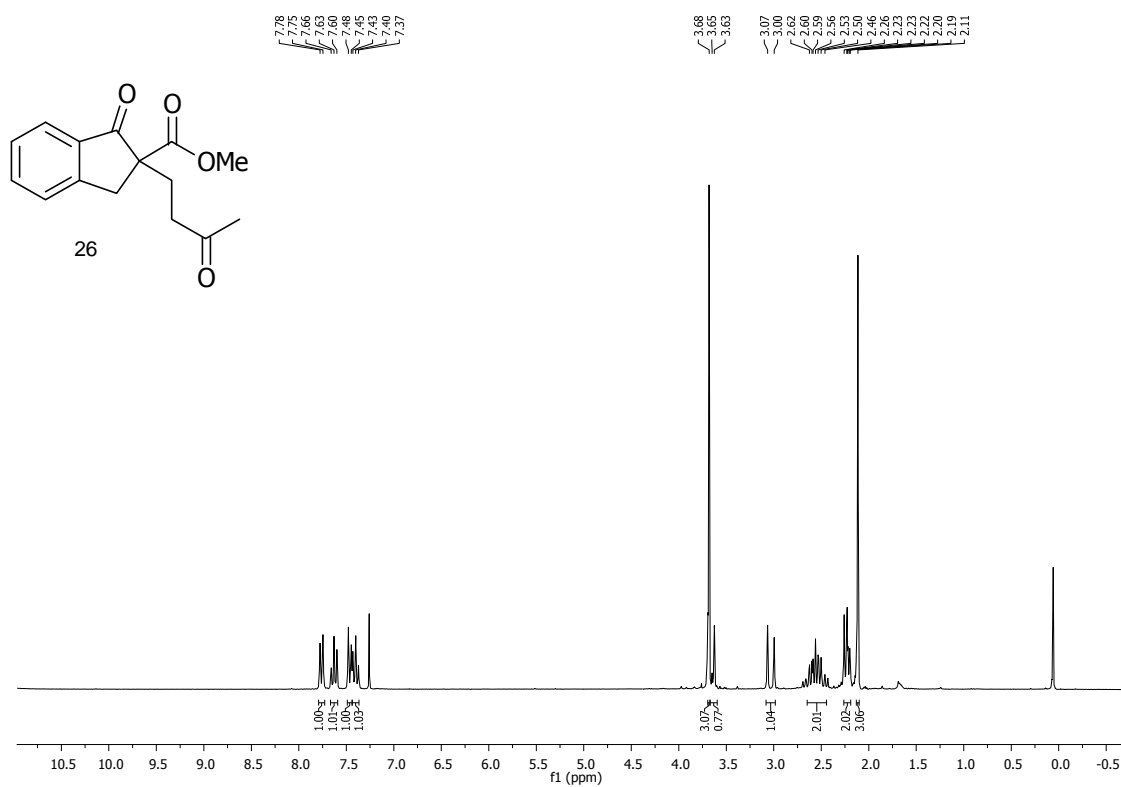
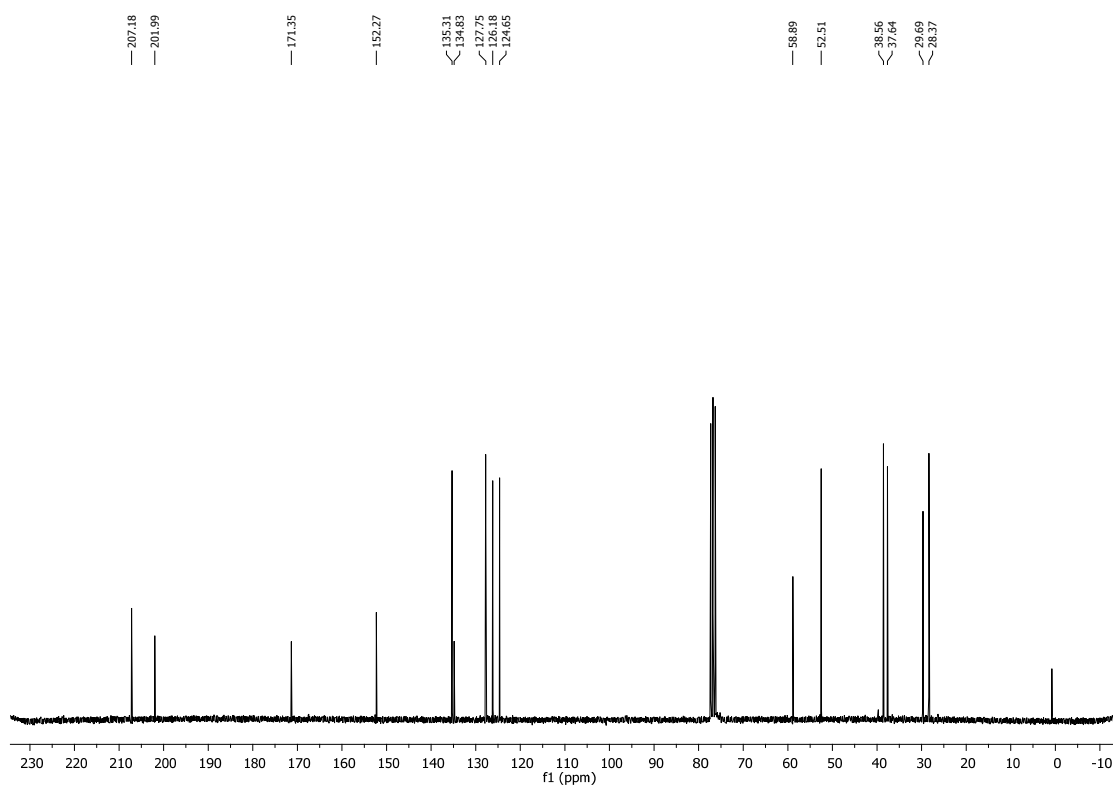
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

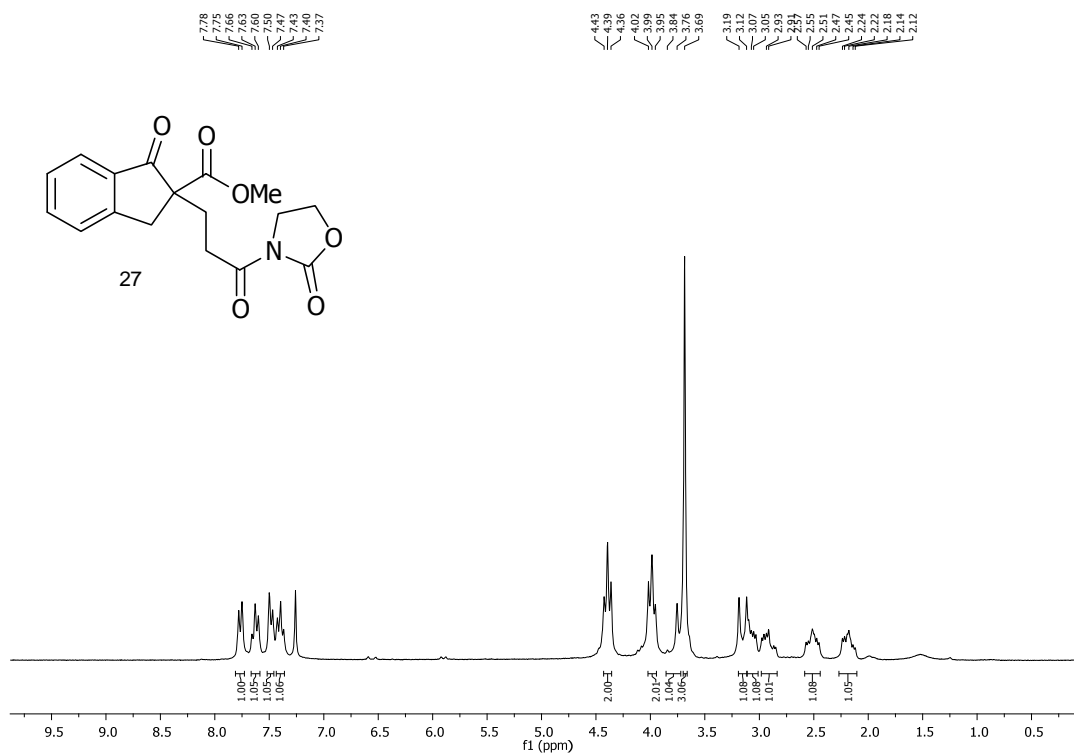


3. Espectres del 2-metoxycarbonil-2-(3-oxobutil)indan-1-ona, 26.

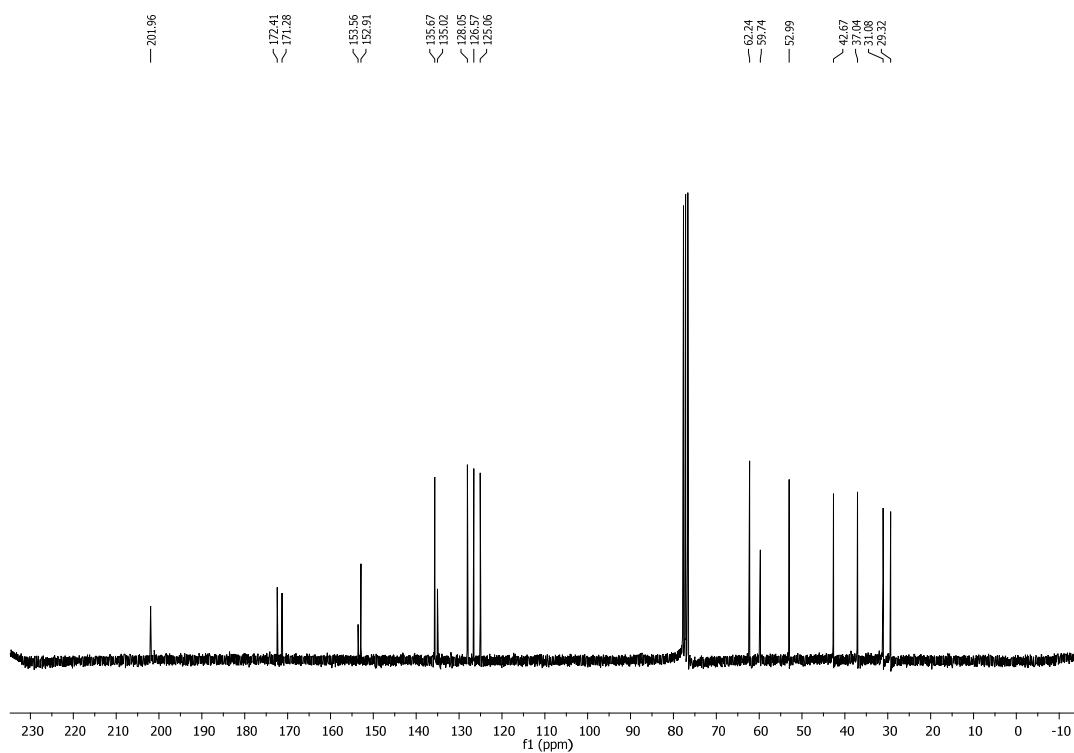
 ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

4. Espectres i cromatogrames del metil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 27.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

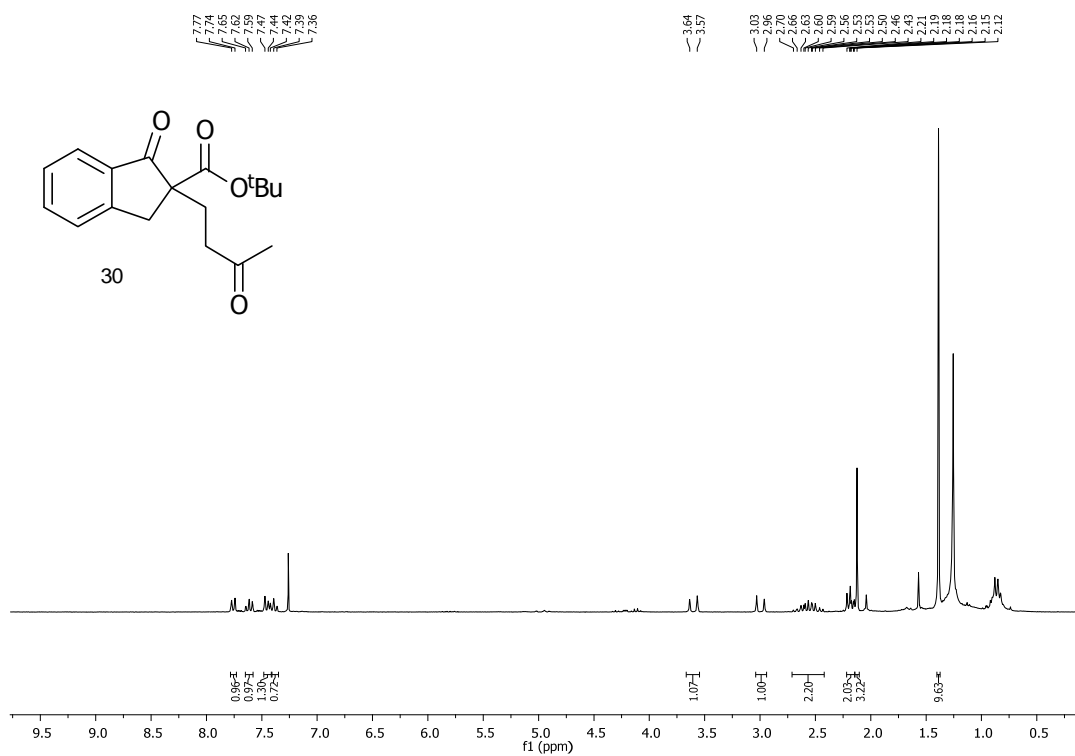


^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

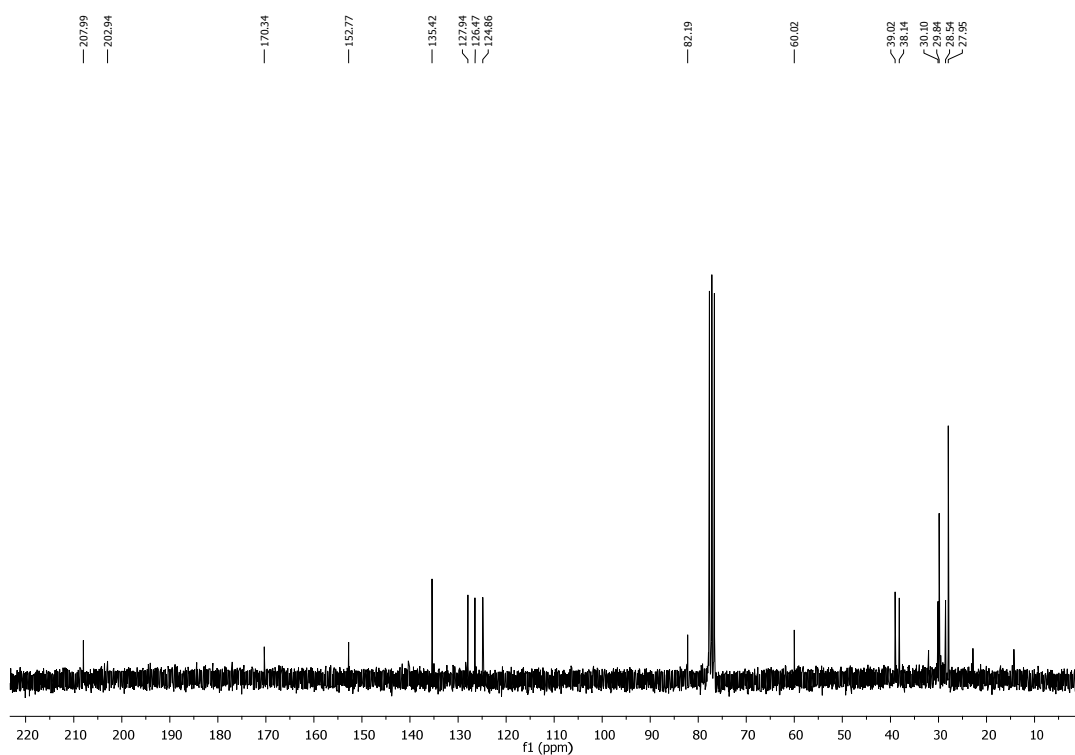


5. Espectres i cromatogrames del 2-*tert*-butoxicarbonil-2-(3-oxobutyl)indan-1-ona, 30.

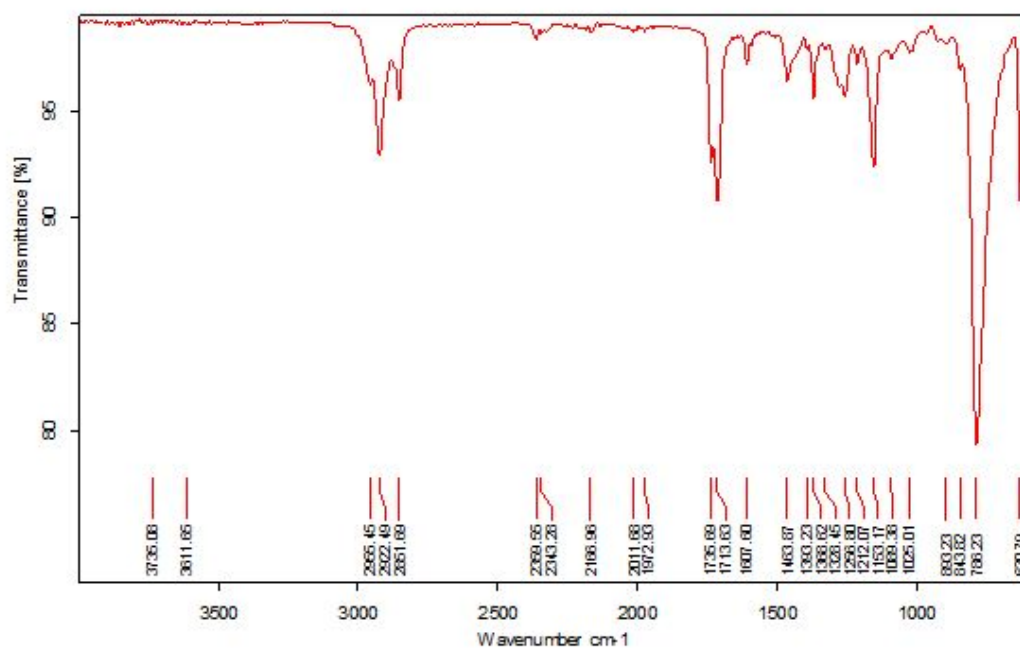
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

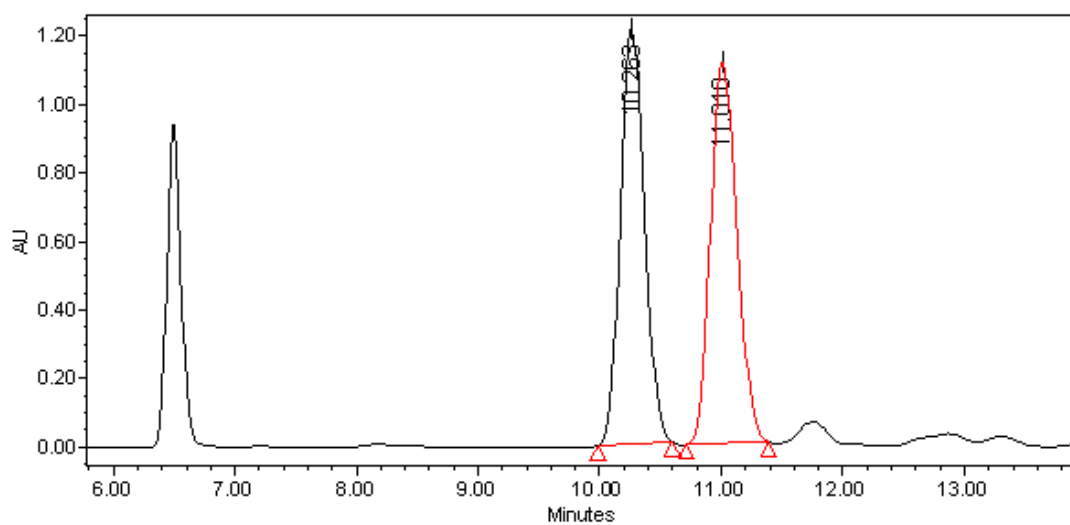


IR (ATR) ν (cm^{-1}):



Cromatogrames HPLC:

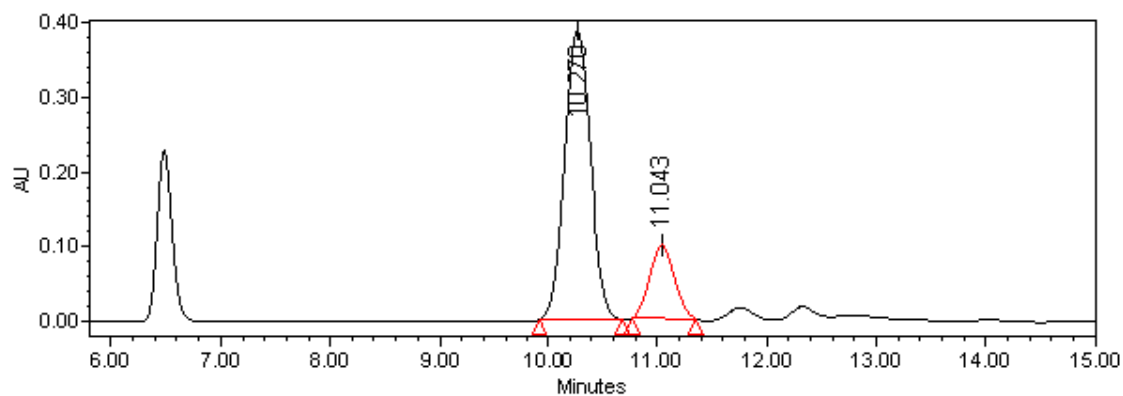
Cromatograma mescla racèmica.



Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	10.263	16750591	50.51	1213308
2	11.010	16415295	49.49	1107721

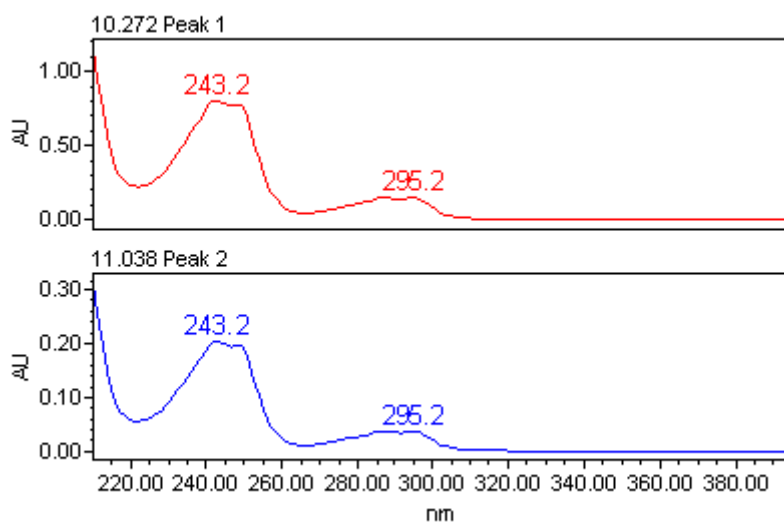
Cromatogrames amb els diferents lligands quirals, amb els quals s'ha obtingut excessos enantiomèrics.

Lligand ip-pybox:



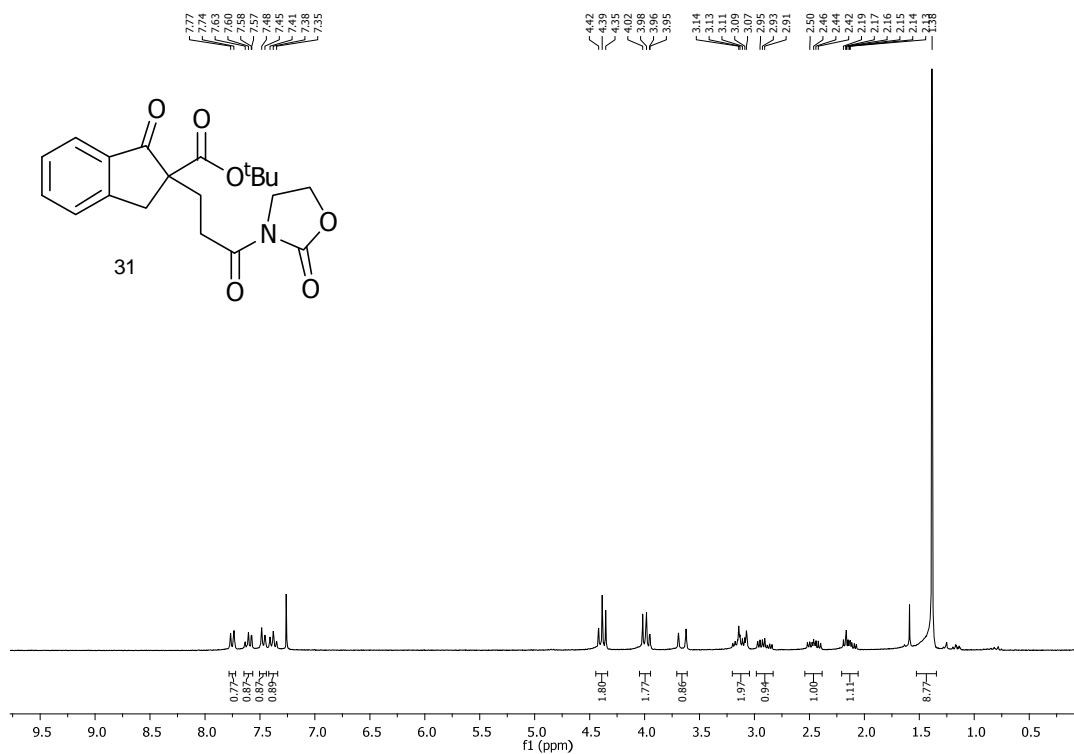
Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	10.270	6308488	79.96	386658
2	11.043	1580720	20.04	98768

Exemple d'espectre UV d'aquests enantiomers.

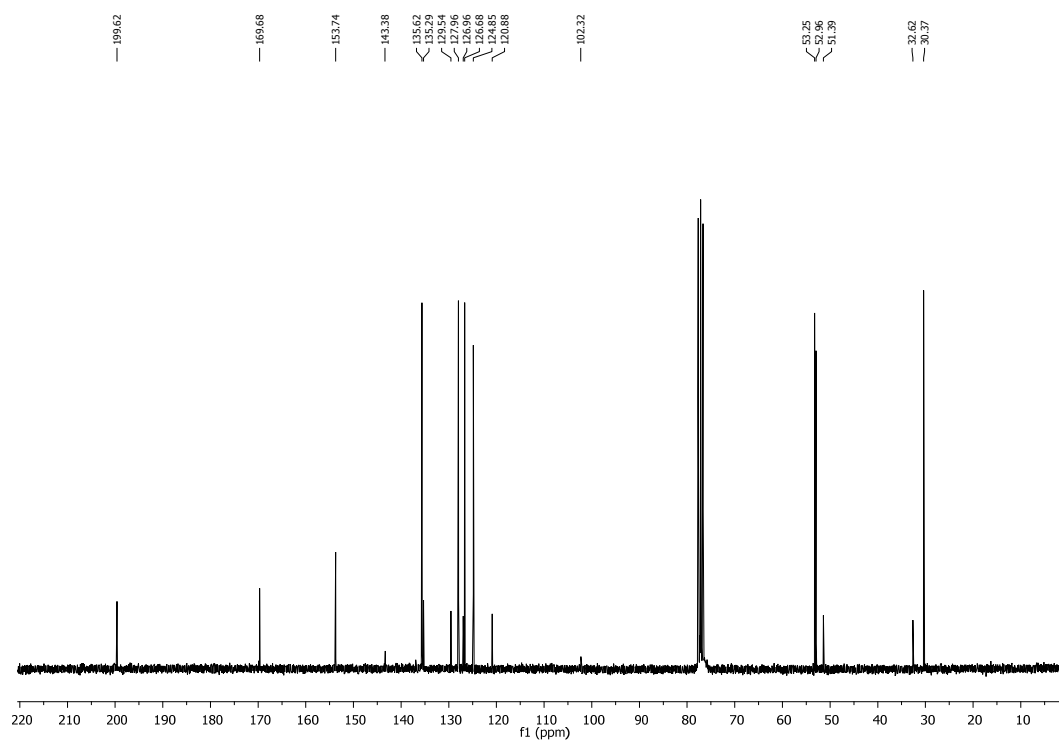


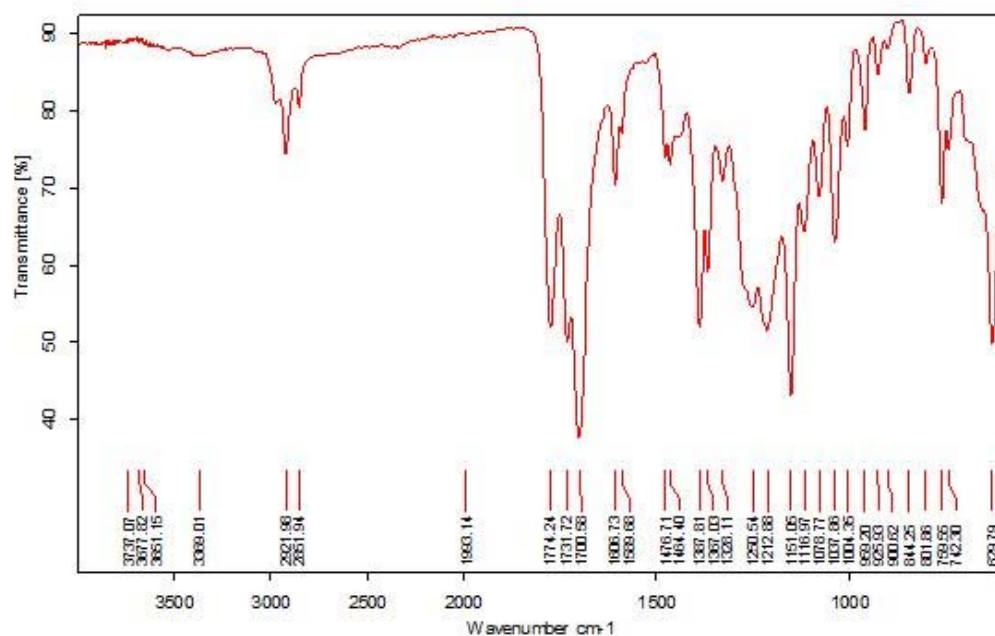
6. Espectres i cromatogrames del *tert*-butil-1-oxo-2-(3-oxo-3-(2-oxooxazolidina-3-il)propil)-2,3-dihidro-1-indanona-2-carboxilat, 31.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)

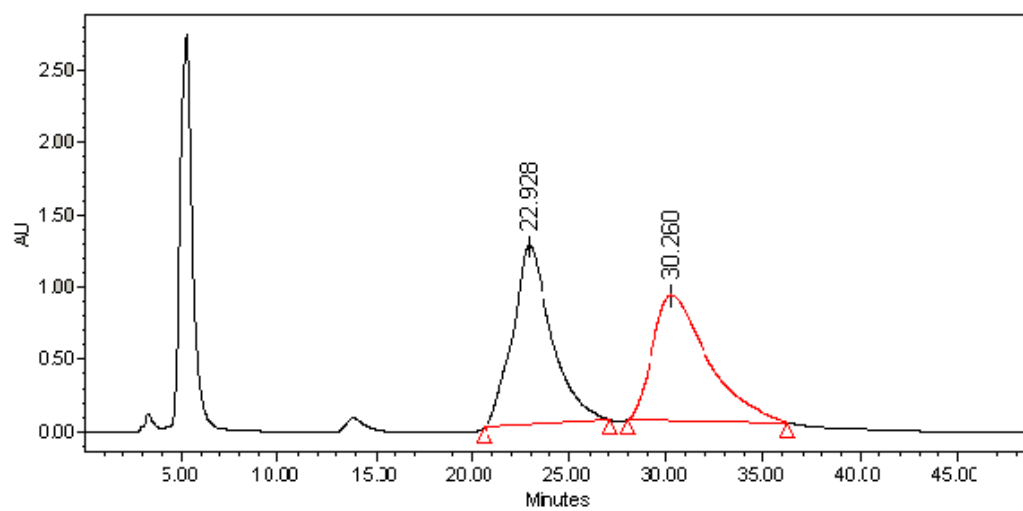


^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)



IR (ATR) ν (cm⁻¹)**Cromatogrames HPLC:**

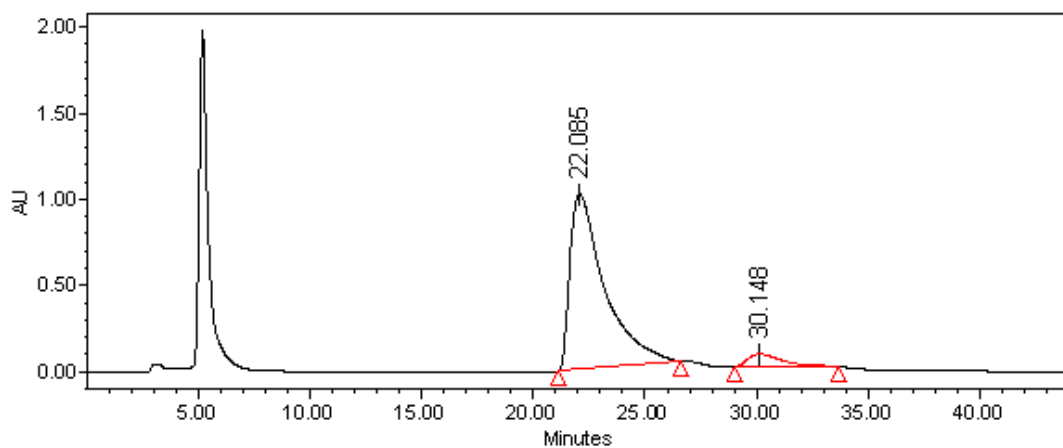
Cromatograma mescla racèmica.



Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	22.928	173012818	50.39	1243496
2	30.260	170365412	49.61	866766

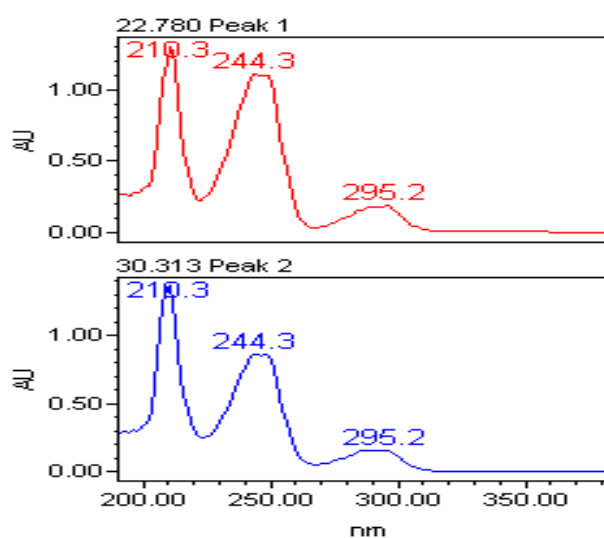
Cromatogrames amb els diferents lligands quirals, amb els quals s'ha obtingut excessos enantiomèrics.

Lligand ph-pybox;



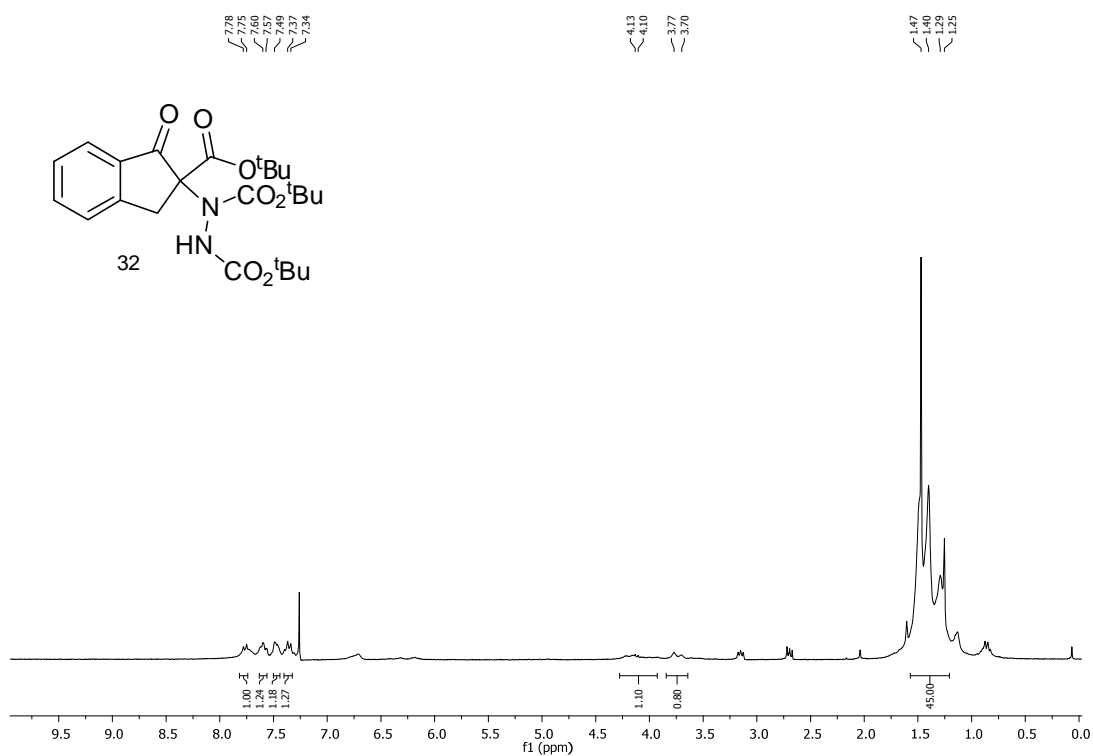
Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	22.085	109123315	93.13	1014399
2	30.148	8052134	6.87	72855

Exemple d'espectre UV d'aquests enantiomers.

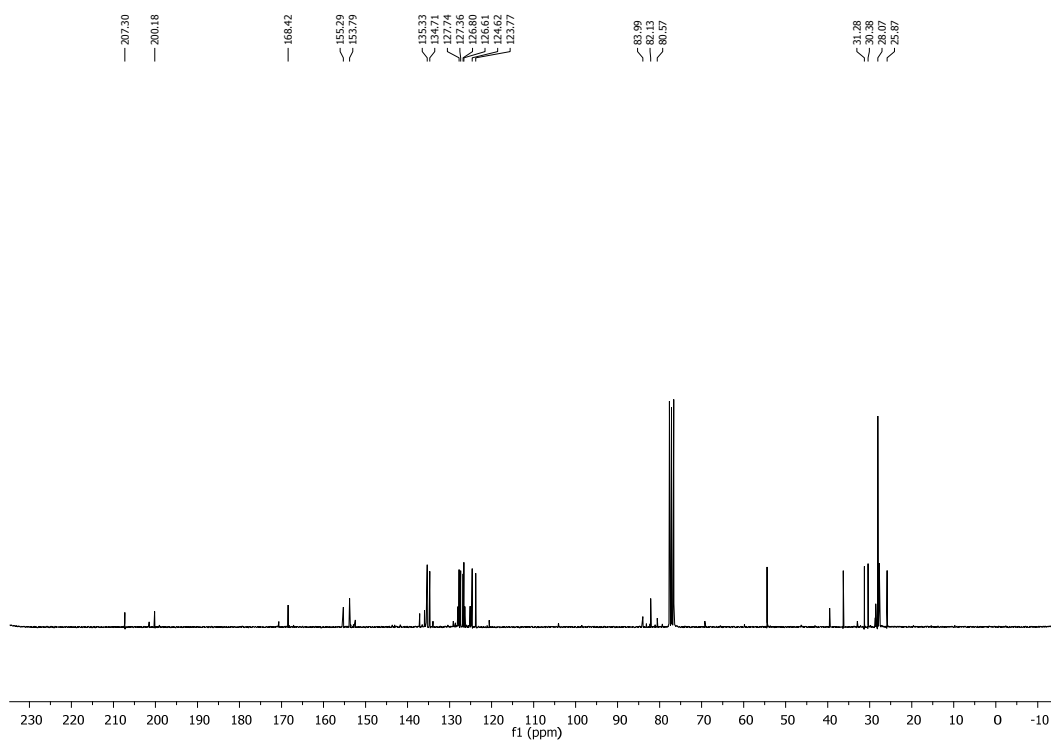


7. Espectres i cromatogrames del di-*tert*-butil-1-(2-(*tert*-butoxicarbonil)-1-oxo-2,3-dihidro-1-indan-2-il)hidrazin-1,2-dicarboxilat, 32.

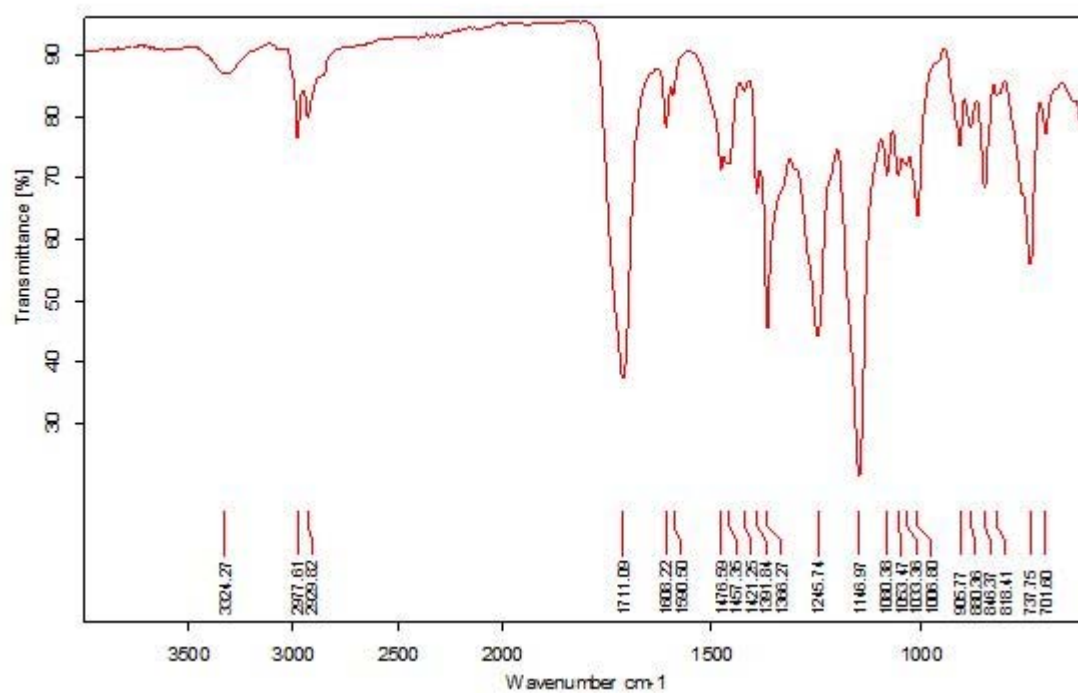
^1H RMN (250 MHz, CDCl_3)



^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

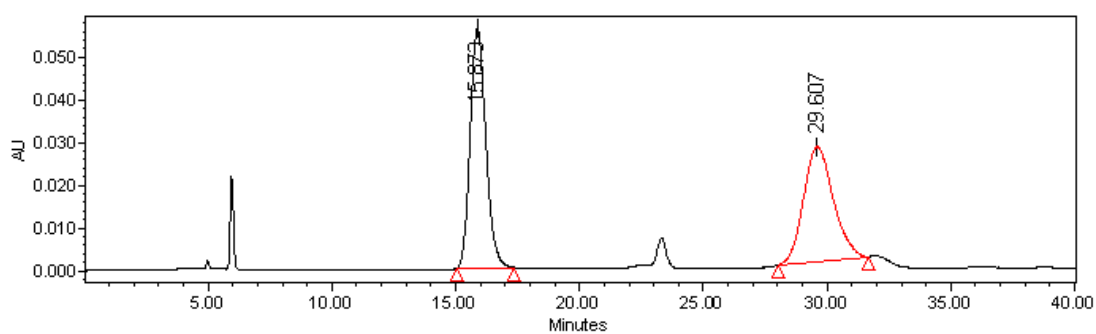


IR (ATR) ν (cm⁻¹)



Cromatogrames HPLC:

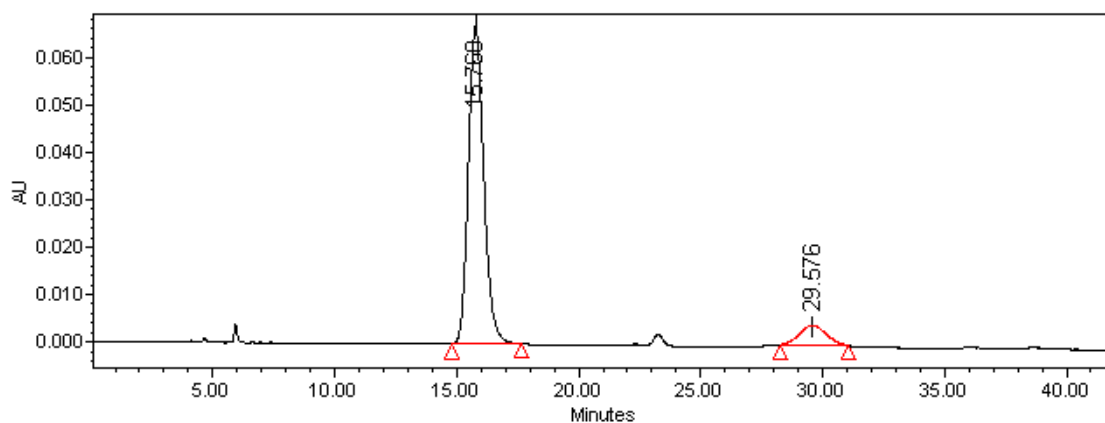
Cromatograma mescla racèmica.



Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	15.873	2457757	52.43	56022
2	29.607	2229945	47.57	26790

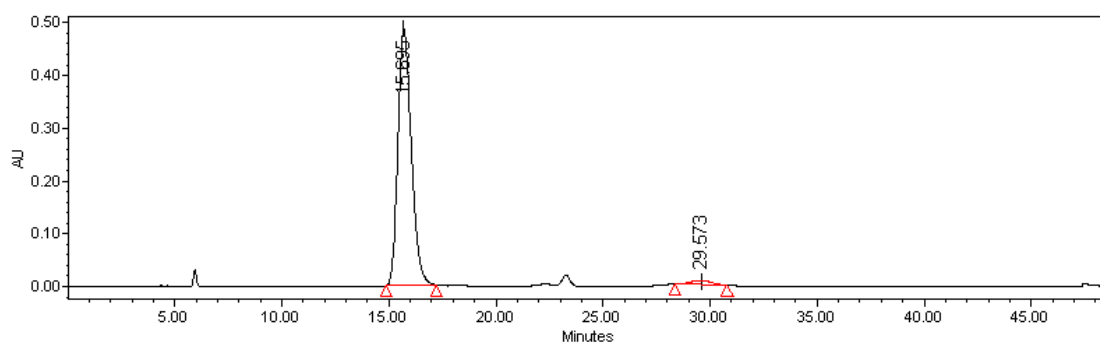
Cromatogrames amb els diferents lligands quirals, amb els quals s'ha obtingut excessos enantiomèrics.

Lligand ip-pybox:



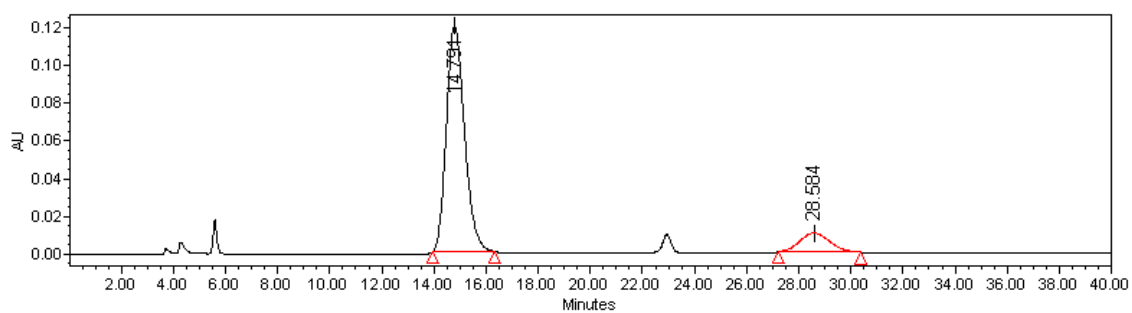
Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	15.768	2945273	90.22	66874
2	29.576	319348	9.78	4150

Lligand ph-pybox:



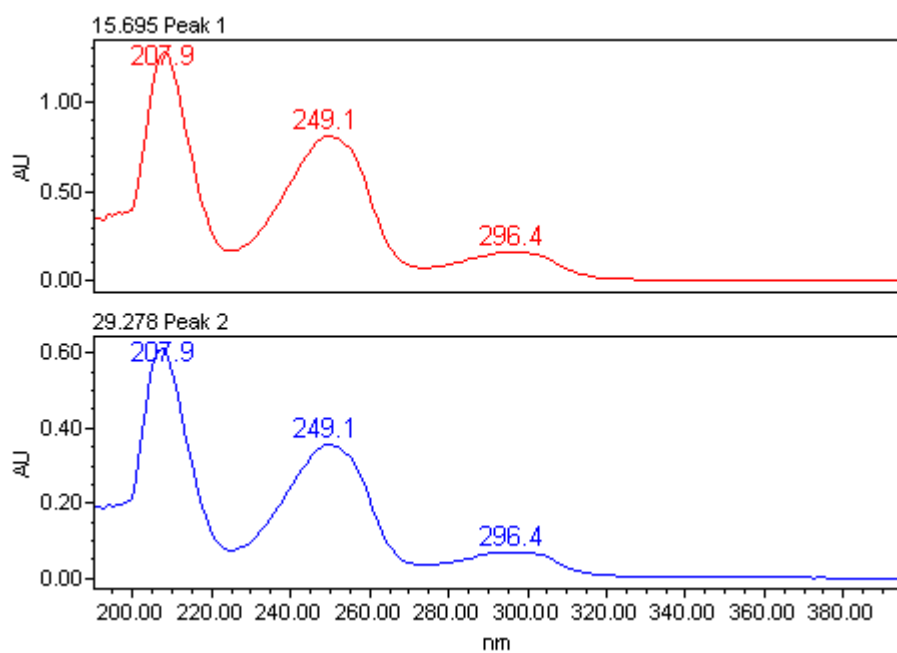
Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	15.695	21140157	97.50	484954
2	29.573	542565	2.50	7857

Lligand 4-metil-5-fenil-pybox:

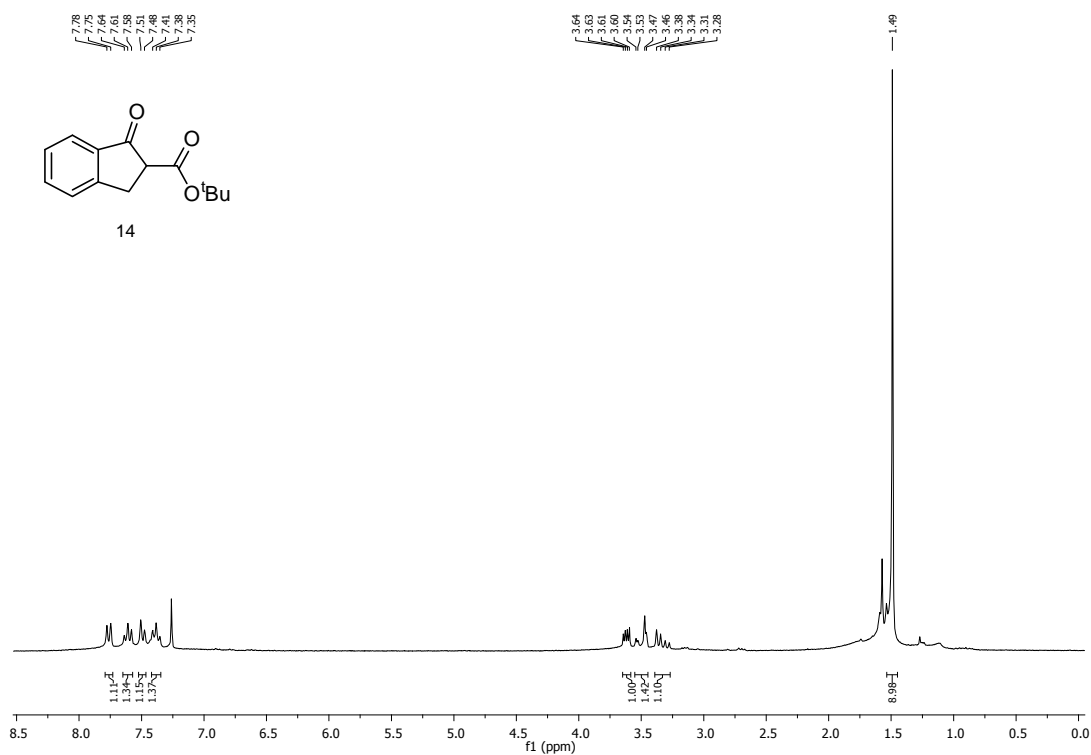
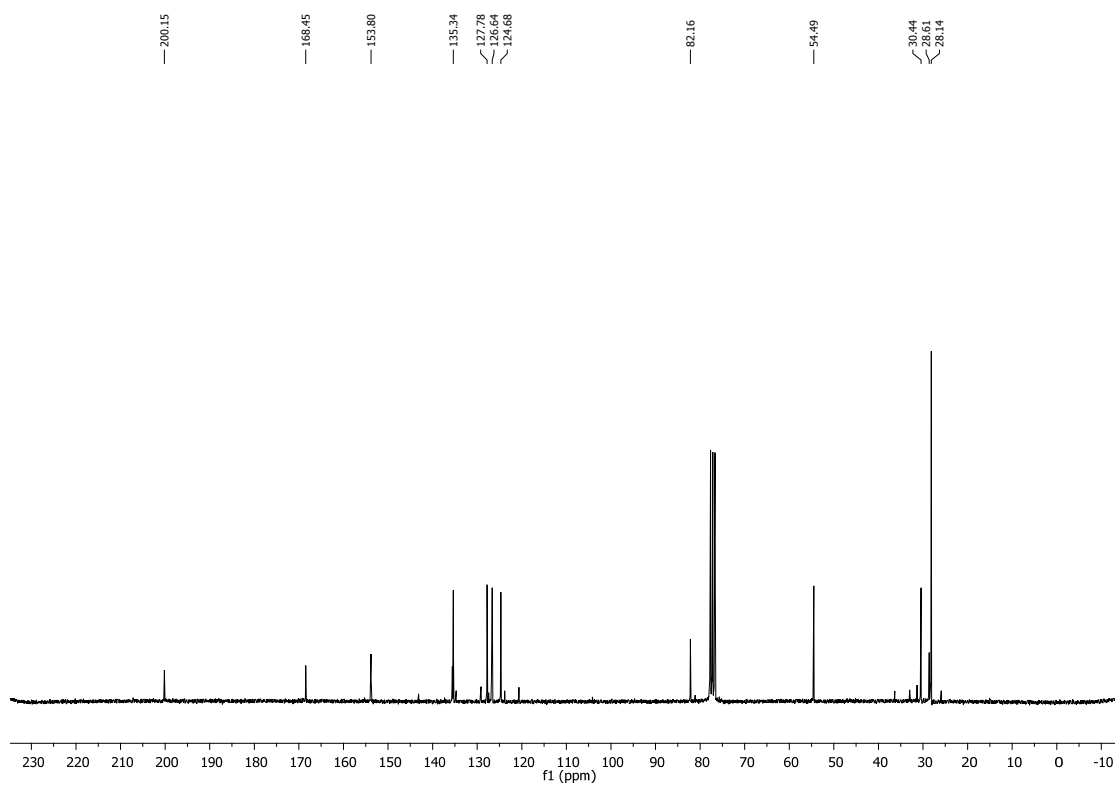


Pic	Temps de retenció	Àrea	% Àrea	Alçada
1	14.791	5723281	87.70	119078
2	28584	803025	12.30	10083

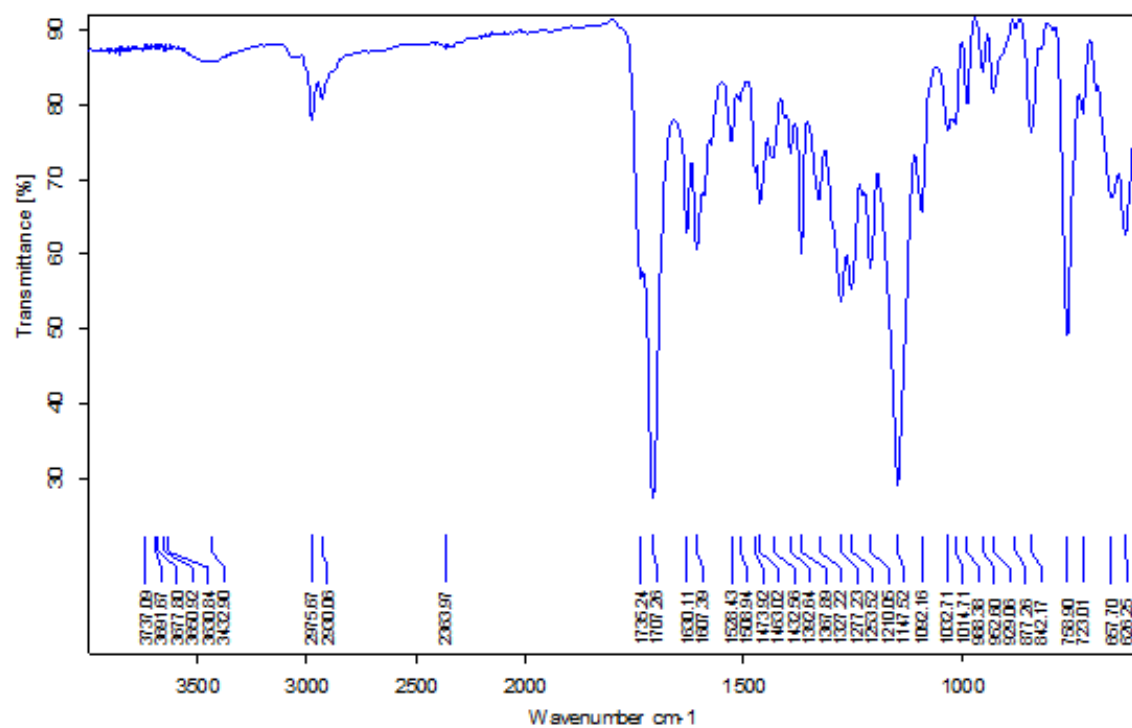
Exemple d'espectre UV d'aquests enantiomers.



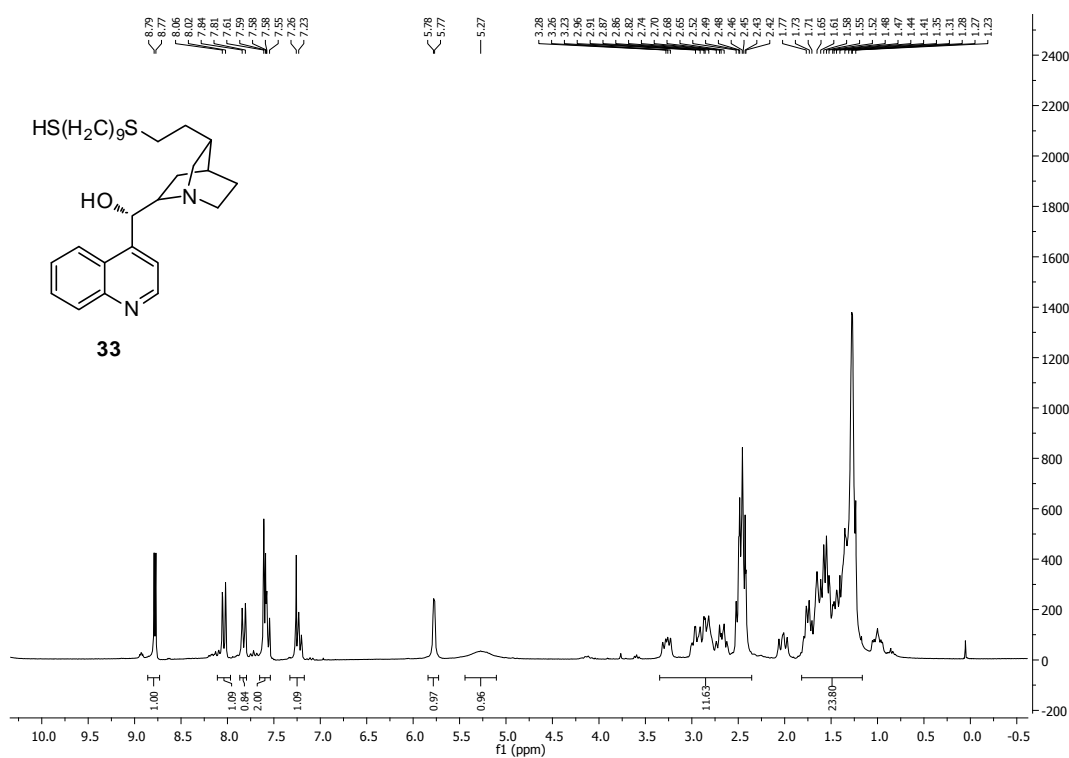
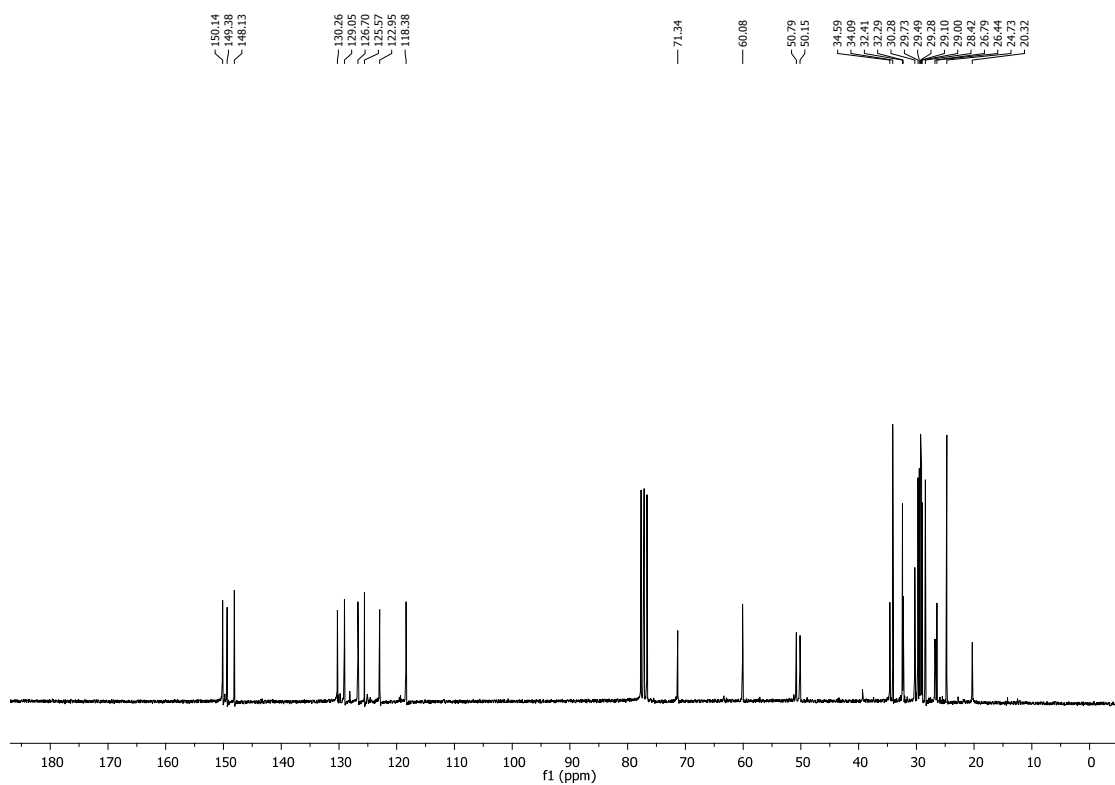
8. Espectres del 2-terbutoxicarbonil-1-indanona, 14.

 ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

IR (ATR) ν (cm^{-1})



9. Espectres de 11-(9-mercaptanoniltio)-10,11-dihidrocinconina, 33.

 ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) ^{13}C RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

IR (ATR) ν (cm^{-1})

